Note informative

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux **Octobre 2014**

Utilisation des immunoglobulines intraveineuses

Revue des expériences de stratégies de gestion et des données probantes disponibles

Note informative rédigée par **Jean-Marie R. Lance**

Faits saillants

Les immunoglobulines (Ig) sont des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines humaines polyvalentes provenant du plasma sanguin; leur large spectre de réactivité immunitaire repose sur la présence d'une grande diversité d'anticorps. Les Ig servent de traitement de substitution des déficits immunitaires primaires et secondaires ou de traitement immunomodulateur de plusieurs maladies auto-immunes ou inflammatoires. La plupart des Ig sont administrées par voie intraveineuse (IgIV), mais certaines commencent à l'être par voie sous-cutanée (IgSC).

Actuellement, les autorisations de mise en marché des Ig ne s'appliquent qu'à un très faible nombre d'indications. Cependant, malgré le faible niveau de preuve de leur efficacité et de leur innocuité, la pratique médicale a élargi progressivement leur application à plus d'une centaine d'indications, notamment en neurologie, en hématologie, en immunologie, en dermatologie et en rhumatologie. Par contre, la demande croissante d'IgIV s'est heurtée à deux problèmes majeurs, soit leur coût de production élevé et un approvisionnement pouvant être sujet à des pénuries. Il fallait donc réagir afin d'assurer l'utilisation optimale des IgIV.

L'élaboration de lignes directrices sur le recours aux IgIV, fondées sur les données probantes, a constitué une première réponse essentielle en vue de définir les indications les plus appropriées. Plusieurs publications récentes de tels guides et de revues systématiques ou narratives témoignent de ce souci des associations et des sociétés médicales concernées.

Toutefois, selon plusieurs expériences étrangères (Angleterre, Australie, Belgique et France) et canadiennes (Colombie-Britannique, Ontario, provinces de l'Atlantique et Québec), il est nécessaire d'intégrer ces lignes directrices et ces guides de pratique dans une stratégie gouvernementale plus large de gestion de l'utilisation des IgIV. Cette stratégie, établie et mise en œuvre de façon concertée par les autorités gouvernementales, les organismes de gestion du sang et des produits sanguins, les établissements de santé et la communauté médicale, détermine les indications classées selon le niveau de preuve, y compris les non-indications, et inclut fréquemment une hiérarchie des priorités de leur utilisation en vue de faire face à toute situation de pénurie. De plus, une attention particulière est portée aux critères d'admissibilité à un traitement par IgIV (ou par IgSC) et de sa poursuite ainsi qu'à la détermination de la posologie.

De plus, le succès d'une telle stratégie dépend de la mise en place d'outils administratifs, dont l'emploi de formulaires de demande d'IgIV, et de mécanismes d'approbation ainsi que de la présence d'un système d'information ou d'audit sur l'utilisation effective d'IgIV, impliquant la production régulière de rapports.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

La note informative est une synthèse des données disponibles concernant certains aspects spécifiques du sujet évalué (description, efficacité, innocuité, utilité ou tout autre élément demandé par le requérant). Elle est destinée à informer et à soutenir la prise de décision dans un contexte où les échéanciers sont serrés et où la prise de décision ne nécessite pas l'analyse approfondie de données contextuelles (défis organisationnels, économiques, éthiques, juridiques et sociaux). La note informative ne contient pas de recommandations et est généralement produite à l'intérieur d'un délai de six mois.

Le contenu de la présente publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* du site Web de l'INESSS.

Équipe de projet

Auteur
Jean-Marie R. Lance, M. Sc. (économie)

Direction
Michel LeBrun, MBA, Ph.D.

Recherche d'information scientifique
Mathieu Plamondon, MSI

Soutien documentaire
Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable
Renée Latulippe

Coordination
Patricia Labelle

Révision linguistique
Madeleine Fex

Traduction
Mark Wickens

Mise en page
Marie-Andrée Houde

Vérification bibliographique
Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2014
Bibliothèque et Archives Canada, 2014
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-71636-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2014

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). *Utilisation des immunoglobulines intraveineuses,* Note informative rédigée par Jean-Marie R. Lance Montréal, QC : INESSS 2014; 89p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Contributions

L'INESSS tient à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à l'élaboration de la présente note en fournissant soutien, information et conseils clés :

Alicia Framarin, scientifique principale aux technologies et modes d'intervention, INESSS

Dr Jean-Marie Moutquin, scientifique principal au soutien à la pratique clinique, INESSS

Déclaration d'intérêts

L'INESSS n'a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins du document.

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ I
SUMMARY VIII
SIGLES ET ABRÉVIATIONS XIV
GLOSSAIRE XVII
INTRODUCTION 1
1 MÉTHODOLOGIE 3
1.1 Nature de l'information recherchée 3
1.2 Stratégie de recherche documentaire 3
1.3 Résultats de la recherche documentaire 4
2 RÉSULTATS 5
2.1 Description d'expériences gouvernementales relatives à la gestion de l'utilisation des IgIV 5
2.1.1 Angleterre 5
2.1.1.1 Contexte 5
2.1.1.2 Cadre administratif 5
2.1.1.3 Élaboration du guide de pratique sur le recours aux Ig 6
2.1.1.4 Données sur l'utilisation effective des Ig 9
2.1.2 Australie 12
2.1.2.1 Contexte 12
2.1.2.2 Cadre administratif 12
2.1.2.3 Élaboration des critères de recours aux IgIV 13
2.1.2.4 Données sur l'utilisation effective d'IgIV 17
2.1.3 Belgique 18
2.1.3.1 Contexte 18
2.1.3.2 Cadre administratif 19
2.1.3.3 Élaboration des critères du recours aux IgIV 19
2.1.3.4 Données sur l'utilisation effective d'Ig 21
2.1.4 France 22
2.1.4.1 Contexte 22
2.1.4.2 Cadre administratif 23
2.1.4.3 Élaboration des critères de bon usage des IgIV 24
2.1.4.4 Données sur l'utilisation effective d'IgIV 27
2.1.5 Canada 27
2.1.5.1 Élaboration des lignes directrices canadiennes 27

2.1.6 Colombie-Britannique 29
2.1.6.1 Contexte 29
2.1.6.2 Cadre administratif 29
2.1.6.3 Élaboration des critères de recours aux IgIV 30
2.1.6.4 Données sur l'utilisation effective des IgIV 32
2.1.7 Ontario 33
2.1.7.1 Contexte 33
2.1.7.2 Cadre administratif 33
2.1.7.3 Élaboration des critères d'utilisation des IgIV 34
2.1.7.4 Données sur l'utilisation effective d'IgIV 36
2.1.8 Provinces de l'Atlantique 38
2.1.8.1 Contexte 38
2.1.8.2 Cadre administratif 39
2.1.8.3 Élaboration des critères de recours aux IgIV 39
2.1.8.4 Données sur l'utilisation effective d'Ig 40
2.1.9 Québec 42
2.1.9.1 Contexte et cadre administratif 42
2.1.9.2 Élaboration des critères de recours aux IgIV 43
2.1.9.3 Données sur l'utilisation effective d'IgIV 45
2.2 Disponibilité de données probantes (lignes directrices ou revues systématiques ou non systématiques) sur le recours aux IgIV 47
2.2.1 Disciplines multiples 47
2.2.2 Dermatologie 48
2.2.3 Maladies infectieuses 50
2.2.4 Rhumatologie 51
2.2.5 Transplantation 51
2.2.6 Neurologie 51
3 DISCUSSION 57
3.1 Expériences de gestion de l'utilisation des IgIV 57
3.1.1 Les principaux constats sur la mise en œuvre des expériences 57
3.1.2 Les résultats des expériences 60
3.2 Les lignes directrices 70
3.2.1 Spécialités autres que la neurologie 70
3.2.2 Neurologie 71
CONCLUSION 73

ANNEXE A OUTILS MÉTHODOLOGIQUES DE CLASSIFICATION DE LA PREUVE ET DES RECOMMANDATIONS.....75
ANNEXE B LISTE DES MALADIES REGROUPÉES DANS DES CATÉGORIES D'INDICATIONS RELATIVEMENT AUXQUELLES LA PREUVE D'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT PAR IGIV EST INSUFFISANTE OU QUI NE SONT PAS RECOMMANDÉES.....79
RÉFÉRENCES 85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Maladies dans le traitement desquelles le recours aux Ig est approprié, selon la durée du traitement, Angleterre....10
Tableau 2 Répartition de l'utilisation des Ig par spécialité et par indication, Angleterre, 2012....11
Tableau 3 Maladies dans le traitement desquelles les IgIV ont un rôle thérapeutique établi, Australie....16
Tableau 4 Maladies dans le traitement desquelles les IgIV ont un rôle thérapeutique émergent, Australie....16
Tableau 5 Répartition de l'utilisation d'IgIV par spécialité et par indication, Australie, 2010-2011 18
Tableau 6 Résumé des recommandations concernant les indications établies de recours à un traitement par Ig, Belgique....20
Tableau 7 Répartition de l'utilisation d'Ig par spécialité et par indication, Belgique 22
Tableau 8 Hiérarchisation des indications reconnues des IgIV couvertes par l'AMM ou hors AMM....26
Tableau 9 Liste des indications dans lesquelles le recours à l'IgIV est approuvé (Colombie-Britannique)....31
Tableau 10 Liste des indications dans lesquelles le recours aux IgIV est recommandé (Ontario)....34
Tableau 11 Liste des indications dans lesquelles le traitement par IgIV peut représenter une option justifiée, Ontario....36
Tableau 12 Répartition de l'utilisation des IgIV par spécialité et par indication, Ontario, 2012 37
Tableau 13 Répartition de l'utilisation d'IgIV par catégorie d'indications, en 2007 et en 2012....38
Tableau 14 Liste des indications dans lesquelles le recours aux IgIV est approuvé, Nouvelle-Écosse ...40
Tableau 15 Répartition de l'utilisation d'Ig par spécialité et par indication, provinces de l'Atlantique, 2012-2013....41
Tableau 16 Liste des indications dans lesquelles le recours aux IgIV est recommandé, Québec....44
Tableau 17 Répartition de l'utilisation d'IgIV par spécialité et par indication, Québec, 2012-2013 46
Tableau 18 Répartition de l'utilisation d'IgIV par catégorie d'indications, Québec, 2009-2010 et 2012-2013....46
Tableau 19 Portrait comparatif des prises de position en neurologie, par auteur et par maladie 54
Tableau 20 Aperçu comparatif des indications dans lesquelles le recours aux IgIV est recommandé, par pays ou par province (année de publication des lignes directrices les plus récentes) ..62
Tableau 21 Croissance de l'utilisation d'IgIV et importance des indications en neurologie – aperçu comparatif 69

RÉSUMÉ

Introduction

Les immunoglobulines (Ig) sont des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines humaines polyvalentes provenant de plasma sanguin; la présence d'une grande diversité d'anticorps leur procure un large spectre de réactivité immunitaire. Les Ig intraveineuses (IgIV) sont utilisées en substitution des Ig dans le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires ; elles servent aussi de traitement immunomodulateur de plusieurs maladies auto-immunes ou inflammatoires. Le recours aux IgIV se fait surtout en immunologie, en hématologie et en neurologie. Il augmente progressivement en dermatologie et en rhumatologie et s'applique peu à peu en infectiologie, en obstétrique et gynécologie ainsi qu'en cardiologie. Les préparations d'Ig conçues pour être administrées par voie sous-cutanée (IgSC) sont surtout utilisées dans le traitement des déficits immunitaires primaires. Toutefois, le recours aux IgSC est plus récent et sa part reste très faible dans l'utilisation totale d'Ig.

Bien que plusieurs préparations d'Ig soient officiellement approuvées et commercialisées dans de nombreux pays, elles ne le sont que pour un très faible nombre d'indications. Cependant, la pratique médicale a élargi progressivement leur application à plus d'une centaine de maladies dont la cause présumée est auto-immune ou infectieuse, bien que le niveau de preuve de leur efficacité et de leur innocuité demeure le plus souvent faible. La demande croissante d'IgIV s'est heurtée rapidement à deux problèmes majeurs, soit le coût de production élevé et un approvisionnement variable, puisque celui-ci dépend des dons de sang. Ce déséquilibre entre l'offre et la demande d'IgIV risquait même de dégénérer en situation de pénurie, ce qui présente un risque pour la survie et la qualité de vie de plusieurs patients.

Voilà pourquoi plusieurs associations professionnelles et sociétés médicales ont élaboré des lignes directrices fondées sur les données probantes afin de définir les indications de recours aux IgIV à privilégier, les modes d'administration et les autres options thérapeutiques. De plus, dans plusieurs pays, les administrations sanitaires nationales et territoriales ainsi que les organismes de gestion du sang et des produits sanguins ont mis en place des stratégies et des programmes de gestion de l'approvisionnement et de l'utilisation des IgIV et, dans certains cas, des IgSC.

Au Québec, la problématique de la disponibilité des IgIV préoccupe aussi, depuis plusieurs années, les instances concernées par la gestion du système du sang, soit le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), le Comité consultatif national en médecine transfusionnelle (CCNMT) et Héma-Québec, l'organisme responsable de l'approvisionnement en sang et autres produits sanguins sur le territoire québécois. À cette préoccupation s'ajoute l'insuffisance des règles du recours aux IgIV en milieu hospitalier et plus particulièrement en ce qui concerne les indications en neurologie. Le MSSS, à la suggestion du CCNMT, a décidé de faire appel à l'expertise de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin que celui-ci contribue à l'élaboration de recommandations sur le recours aux IgIV en neurologie.

La présente note situe le contexte plus général du besoin de telles recommandations, comme le montrent des expériences gouvernementales ayant abordé cette problématique, et précisant la disponibilité de lignes directrices ou de revues systématiques et narratives récentes publiées dans la littérature scientifique. Une attention particulière est portée aux indications en neurologie, qui se multiplient et accaparent déjà une part importante de l'utilisation totale d'IgIV. La présente note informative n'aborde ni les questions d'innocuité et de sécurité relatives à l'utilisation des Ig, ni les aspects économiques d'une utilisation appropriée.

Méthodologie

Aux fins de la réalisation du premier volet de la présente étude, les critères de sélection des provinces canadiennes et des pays à examiner étaient les suivants : présence d'une stratégie de gestion de l'utilisation des IgIV, y compris des lignes directrices; disponibilité d'information décrivant, d'une part, la mise en œuvre de cette stratégie et, d'autre part, l'utilisation effective des IgIV dans ces territoires. Le document décrit huit expériences, dont quatre au Canada.

Dans le deuxième volet portant sur la disponibilité de lignes directrices, il a été tenu compte de celles élaborées par le Comité consultatif national (CCN) sur le sang et les produits sanguins, associé à la Société canadienne du sang (SCS), soit en 2007 (neurologie et hématologie) et en 2010 (transplantation d'organe plein et déficits immunitaires primaires). Les principaux critères de sélection étaient les suivants : publication en 2006 ou dans les années subséquentes (date limite : 31 mars 2014) et description de la méthodologie. Ainsi, 17 documents ont été examinés.

Description des expériences gouvernementales de gestion de l'utilisation des IgIV

Angleterre

En 2008, le ministère anglais responsable de la santé a élaboré et implanté un plan de gestion de l'utilisation des IgIV, qui est périodiquement mis à jour. Ce plan comprend des lignes directrices encadrant cette utilisation; elles incorporent une hiérarchisation des priorités et sont mises à jour régulièrement, les dernières ayant été publiées en 2011. Sur le plan administratif, le service national de santé a mis en place un mécanisme d'approbation des demandes d'IgIV relatives aux indications autres que prioritaires (préapprouvées) ainsi qu'un système d'information afin de faire le suivi de l'utilisation, y compris la publication d'un rapport annuel. En 2012, 88,2 % de l'utilisation totale d'Ig concernait les 12 indications prioritaires et les 20 indications reconnues (approbation requise). La croissance annuelle de l'utilisation a été limitée à 5 % et les indications relevant de la neurologie représentaient 43,2 % de l'utilisation totale.

Australie

En 2007, le comité intergouvernemental du sang a publié, au nom de la conférence des ministres australiens de la santé, des critères sur l'usage clinique des IgIV et les a mis à jour en 2012. L'approche repose essentiellement sur ces critères, un processus centralisé de demande d'IgIV et une base de données sur leur utilisation, y compris la production d'un rapport annuel, mais sans hiérarchisation officielle des priorités. Les demandes se font à l'aide de formulaires distincts, selon 4 champs de spécialités, et requièrent une approbation. En 2011-2012, 84 % de l'utilisation d'IgIV provenait des 12 indications bien établies et 13,3 %, des 20 indications émergentes; 43 % de l'utilisation totale s'est faite en neurologie. La croissance annuelle étant élevée (11,6 %), la mise en œuvre de mécanismes révisés d'autorisation et de gouvernance est en cours.

Belgique

En s'appuyant sur une revue systématique des directives de recours aux Ig, le Conseil supérieur de la santé a publié, en 2010, ses propres recommandations sur les indications à privilégier. Les indications sont séparées en deux groupes, soit « prioritaires » (urgence vitale) et « reconnues » (risque modéré). Toutefois, l'organisme public de remboursement ne couvre que la moitié environ de ces indications. Il n'existe aucune structure centralisée de collecte et d'analyse de données sur le recours aux IgIV. Selon des données partielles, jusqu'en 2008, 68,8 % de l'utilisation concernait des indications approuvées officiellement; la croissance annuelle a été limitée à 5 % et l'utilisation en neurologie ne représentait que 23,4 % de l'utilisation totale.

France

Il appartient aux Observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique, associés aux agences régionales de santé, de suivre et d'analyser les pratiques de prescription des IgIV à l'échelle régionale et de les confronter au référentiel de bon usage national établi par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (depuis 2009). Ce référentiel inclut une proposition de hiérarchisation des indications de recours aux IgIV en trois volets, soit « prioritaires », « à réserver aux urgences vitales ou en cas d'échec des options thérapeutiques » et « non prioritaires ». Selon l'information partielle concernant l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), la croissance de l'utilisation des IgIV a été de 10,2 % jusqu'en 2008 et, à ce moment, les indications neurologiques en accaparaient 44 %. Les indications officiellement approuvées ont compté pour 77 % de cette utilisation et celles temporairement acceptables, pour 17 %.

Canada

Bien que des lignes directrices sur le recours aux IgIV – et aux IgSC – aient été élaborées par le CCN, il appartient à chacune des administrations provinciales, lesquelles ont la responsabilité de gestion des services et des produits de santé, de concevoir et d'implanter des politiques et des mesures visant à contrôler l'utilisation des Ig sur leur territoire. Toutefois, les préparations d'Ig mises sur le marché canadien doivent être approuvées par Santé Canada. Les indications qui leur sont associées sont les suivantes : déficits immunitaires primaires, déficits immunitaires secondaires (greffe de moelle osseuse allogénique, infection par le VIH chez l'enfant, leucémie lymphoïde chronique de type B), neuropathie motrice multifocale, polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), purpura thrombopénique idiopathique, syndrome de Guillain-Barré.

Colombie-Britannique

En 2002, en collaboration étroite avec l'organisme de gestion du sang et des produits sanguins (British Columbia Provincial Blood Coordinating Office – BC PBCO), un programme de l'autorité provinciale sur les services de santé de l'autorité provinciale des services de santé (Provincial Health Services Authority – PHSA), mettait en place un mécanisme central de gestion de l'utilisation des IgIV. Ce mécanisme concrétisait une initiative d'élaboration par la communauté médicale de lignes directrices fondées sur les données probantes. Le BC PBCO gère le programme, met en place les outils clinicoadministratifs, recueille l'information sur l'utilisation et veille à la mise à jour des lignes directrices, en concentrant ses efforts sur les indications en neurologie, en rhumatologie et en dermatologie. Sans qu'il y ait une hiérarchisation officielle des priorités, deux groupes d'indications se dégagent, soit celles approuvées officiellement et des

indications potentielles nécessitant une approbation après trois mois d'utilisation. Sur le plan des résultats, la croissance de l'utilisation d'IgIV par habitant dans les années récentes (de 2008-2009 à 2012-2013) a été limitée à 2,9 % et la part des indications en neurologie s'est élevée à 36 %. Selon des données antérieures à 2010, l'utilisation d'IgIV dans des indications appropriées a varié de 86 % à 88 %.

Ontario

Le ministère de la Santé et des Soins de longue durée (MSSLD), le Réseau régional ontarien de coordination du sang (RROCS) et le Comité consultatif ontarien sur l'IgIV collaborent, depuis 2006, à mettre en place les mécanismes suivants de gestion de l'utilisation des IgIV : audit (2007), lignes directrices (2009), trousse d'outils (2010) et stratégie ontarienne de gestion (2012). Les lignes directrices sont surtout inspirées de celles établies par le CCN ou d'autres pays (Royaume-Uni et Australie). Ainsi, 3 catégories d'indications de recours aux IgIV ont été créées : « approuvées », « optionnelles » et « non approuvées ». Un audit récent a montré que l'utilisation d'IgIV concerne 86,4 % des indications approuvées et 1,8 % des indications optionnelles; la neurologie a compté pour 41,7 % de l'utilisation effective. Enfin, l'utilisation totale d'IgIV a augmenté de 4,3 % de 2008-2009 à 2012-2013.

Provinces de l'Atlantique

Depuis 2008, les sous-ministres responsables de la santé de ces quatre provinces collaborent à la mise en œuvre d'une stratégie atlantique d'utilisation des IgIV. L'organisme de gestion du sang et des produits sanguins (Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program), a joué un rôle de premier plan dans la mise en place d'un registre sur l'utilisation des IgIV et des IgSC, l'élaboration de mécanismes d'optimisation de l'utilisation et le suivi d'initiatives favorisant leur implantation. Les lignes directrices de ces provinces ont elles aussi été très influencées par celles du CCN. Les indications de recours aux IgIV sont regroupées dans les quatre catégories suivantes : « approuvées », « potentielles », « non recommandées », « information insuffisante ». Selon les données du registre sur l'utilisation en 2012-2013, les indications approuvées et potentielles ont accaparé 96,9 % de l'utilisation d'IgIV. De 2009-2010 à 2012-2013, l'utilisation totale par habitant a crû de 5,7 % par année; les indications en neurologie comptent pour 43,8 % de l'utilisation la plus récente.

Québec

Les recommandations sur le recours aux IgIV ont été élaborées en 2005 par le CCNMT, en s'inspirant de diverses données probantes alors disponibles. Le MSSS a ajouté, en 2007, un plan d'utilisation des IgIV en période de pénurie, qu'il a révisé en 2013. Héma-Québec, qui gère l'approvisionnement en IgIV, suit régulièrement son utilisation. Le document du CCNMT décrit les indications recommandées et celles qui sont controversées, bien que le recours aux IgIV se fasse dans d'autres situations cliniques. Selon la base de données sur l'utilisation, les indications reconnues par Santé-Canada et les autres approuvées par le CCNMT représentent respectivement 52,7 % et 36,8 % de l'utilisation totale en 2012-2013; 36,7 % de cette utilisation concernait la pratique de la neurologie. Enfin, de 2008-2009 à 2012-2013, les livraisons totales d'IgIV aux établissements ont augmenté de 9,1 % (7,8 % par habitant).

Lignes directrices et revues

Les critères de sélection de lignes directrices et des revues relatives au recours aux IgIV ont permis de retenir une revue générale couvrant plusieurs champs de spécialité, cinq revues ou

lignes directrices en dermatologie, trois en maladies infectieuses, trois en rhumatologie et une en transplantation d'organe plein. Concernant la neurologie, quatre lignes directrices élaborées par des associations professionnelles ou des sociétés savantes concernées et deux revues narratives ont été retenues.

En **dermatologie**, les maladies bulleuses mucocutanées auto-immunes, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse associée à l'épidermolyse sont les maladies les plus étudiées relativement au recours aux IgIV; les positions adoptées tendent à confirmer celles prises par les administrations nationales ou provinciales. En **hématologie**, on rapporte peu de développements dans les indications de recours aux IgIV. La seule revue récente repérée ajoute à la liste la thrombopénie chez des patients ayant le VIH et lui attribue une force de recommandation élevée.

Dans les lignes directrices ou les revues portant sur la **rhumatologie**, on insiste de plus en plus sur le rôle des IgIV dans le traitement des vascularites systémiques associées aux ANCA, bien que la question reste à trancher. Les avis diffèrent davantage concernant le syndrome (catastrophique ou non) des antiphospholipides ainsi que le lupus érythémateux disséminé.

En ce qui concerne les **maladies infectieuses**, les avis sont partagés sur la plupart des infections, sauf le syndrome du choc toxique d'origine streptococcique ou staphylococcique; des études additionnelles sont nécessaires afin de confirmer les effets curatifs des IgIV en usage prophylactique ou curatif. En ce qui concerne la **transplantation d'organe plein**, les auteurs ont tendance à étendre à d'autres organes que le rein les avantages thérapeutiques des IgIV, bien que la preuve reste limitée.

Enfin, en **neurologie**, l'examen détaillé des revues et des lignes directrices publiées après celles du CCN en 2007 confirment la pertinence des principales indications de recours aux IgIV déjà reconnues, à savoir la dermatomyosite (aussi classée en rhumatologie), la myasthénie grave, la neuropathie motrice multifocale, la PIDC, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré (et autres variantes, dont le syndrome de Miller-Fisher), le syndrome de l'homme raide (appellation courante du syndrome de Moersch-Woltman) et le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. De plus, selon plusieurs cliniciens et organismes professionnels, l'encéphalomyélite disséminée aiguë, l'encéphalite (syndrome) de Rasmussen, la sclérose en plaques et le syndrome opsomyoclonique sont aussi des indications reconnues de recours optionnel aux IgIV, lorsque les autres traitements disponibles ont échoué.

Parmi les indications de recours aux IgIV qui ne sont pas recommandées par le CCN, la myosite à inclusions et les troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques peuvent être reconnues par quelques autres administrations, mais elles ne sont pas abordées dans les avis récents. Par contre, la neuropathie démyélinisante associée à une gammapathie monoclonale (IgM) bénigne et la neuropathie diabétique (sans phénotype PIDC, y compris la névrite brachiale idiopathique) constituent actuellement des indications émergentes (officiellement reconnues par deux administrations). La neuropathie démyélinisante associée à des gammapathies monoclonales IgG ou IgA est reconnue, étant regroupée avec la PIDC. Par contre, l'épilepsie infantile réfractaire est un peu plus envisagée en tant qu'indication, mais la preuve disponible reste faible.

Quant au rôle des IgIV dans le traitement des autres maladies ou troubles, de façon générale, il est caractérisé par une insuffisance de données probantes. Plus spécifiquement, la maladie d'Alzheimer n'est toujours pas une indication recommandée, puisque les études se poursuivent.

Conclusion

Les IgIV constituent un traitement de substitution essentiel des déficits immunitaires primaires et secondaires, où leur recours est officiellement approuvé par les autorités sanitaires. De fait, cette utilisation, y compris celle des IgSC en immunologie, explique une part importante de l'utilisation totale, puisque celle-ci varie de 20 % à 40 % selon les expériences observées dans les différents pays. La grande part restante de l'utilisation, qui dépend de l'effet immunomodulateur des IgIV, concerne surtout des indications en neurologie (en nette croissance et représentant déjà plus de 40 % de l'utilisation) et en hématologie (de 10 % à 30 % de cette utilisation). Toutefois, le recours aux IgIV s'accroît aussi rapidement en rhumatologie et en dermatologie.

Ces dernières indications, dont la plupart ne sont pas officiellement autorisées, peuvent être classées en trois catégories selon les données probantes à l'appui, soit : « bien reconnues (efficacité démontrée », « potentielles » (effet probable selon les données disponibles) et « incertaines » (insuffisance de données). Les indications bien reconnues étant peu nombreuses, des défis importants se posent sur le plan de la recherche clinique afin de justifier, à l'aide de preuves plus solides, les autres utilisations, d'autant plus qu'elles sont souvent associées à des maladies rares. Quoi qu'il en soit, il appartient aux associations professionnelles et aux sociétés médicales concernées d'élaborer et de mettre à jour, de la façon la plus rigoureuse et la plus consensuelle possible, des lignes directrices sur le recours aux IgIV qui se fondent sur les meilleures données probantes disponibles. Les indications en neurologie ressortent en tant que cible à privilégier.

À ce besoin de lignes directrices sur l'utilisation s'ajoutent deux contraintes majeures, à savoir l'approvisionnement limité en IgIV (et en IgSC), puisqu'il repose sur la disponibilité du plasma sanguin, lui-même dépendant des dons de sang, et le coût élevé de leur production par fractionnement et, par conséquent, de leur prix de vente. Les expériences gouvernementales décrites dans la présente note ont toutes eu à faire face à ce problème et à chercher les solutions appropriées, notamment afin de s'assurer que les IgIV soit disponibles pour traiter les personnes qui pourraient réellement en bénéficier.

Bien que la disponibilité de lignes directrices sur l'utilisation appropriée des IgIV soit essentielle, celles-ci ont été, dans les expériences examinées, intégrées dans une stratégie plus générale de gestion de l'approvisionnement et du recours aux Ig. Cette stratégie, dont le ministère responsable de la santé d'un pays ou d'une province assure le leadership, en étroite collaboration avec l'organisme responsable de l'approvisionnement en produits sanguins, tels que les IgIV, est conçue et mise en œuvre en partenariat avec la communauté médicale, notamment les médecins prescripteurs, et les établissements. Cette collaboration s'avère essentielle dans la détermination des catégories d'indications de recours aux IgIV, qui seront « approuvées », « optionnelles », « soumises à l'approbation requise » (quelquefois au cas par cas dans des circonstances exceptionnelles) ou « non recommandées ».

Afin de faire face à des pénuries appréhendées ou effectives d'IgIV, la stratégie inclut fréquemment une hiérarchisation des priorités d'utilisation, ce qui implique que les options thérapeutiques disponibles en cas de pénurie d'IgIV soient aussi bien connues et définies dans les lignes directrices. Cet exercice de hiérarchisation peut inclure pour critères la force de la preuve, la gravité de la maladie et l'efficacité des options thérapeutiques disponibles.

De plus, des mécanismes concrets sur le plan clinicoadministratif sont mis en place, soit l'emploi de formulaires de demande d'IgIV, la présence d'instances d'évaluation et d'approbation des demandes et l'enregistrement de ces données dans un système d'information spécifique,

prévoyant la production et la diffusion de rapports destinés aux parties prenantes concernées.

Dans la mesure du possible, la poursuite de la recherche clinique contribuera à clarifier les indications les plus pertinentes de recours aux IgIV et les modes d'administration les plus adéquats. En raison de l'impact économique du coût élevé des Ig, il y aurait avantage à examiner attentivement les options thérapeutiques disponibles afin de contribuer au choix d'une option offrant un bon rapport coût-efficacité.

Enfin, il y a lieu de continuer à explorer la possibilité d'un recours accru aux IgSC, qui pourrait améliorer la qualité de vie des patients, tout en s'assurant de la sécurité de cette approche.

SUMMARY

Use of Intravenous Immunoglobulins

A review of management strategy experiences and the available evidence

Introduction

Immunoglobulins (Igs) are therapeutic preparations of polyvalent human immunoglobulins extracted from blood plasma. The presence of a wide array of antibodies confers on them a broad spectrum of immune reactivity. Intravenous Igs (IVIgs) are used as a replacement for Igs in the treatment of primary and secondary immune deficiencies. They are also used as immunomodulatory therapy for a number of autoimmune and inflammatory diseases. IVIgs are utilized mainly in immunology, hematology and neurology. Their use is gradually increasing in dermatology and rheumatology, and little by little, they are being utilized in infectious diseases, obstetrics/gynecology and cardiology. The Ig preparations designed for subcutaneous administration (SCIgs) are used mainly in the treatment of primary immune deficiencies. However, the utilization of SCIgs is more recent and accounts for a very small proportion of total Ig use.

Although a number of Ig preparations are officially approved and marketed in many countries, they are so for a very small number of indications. However, medical practice has gradually extended their use to more than about 100 diseases whose putative cause is autoimmune or infectious, although the level of evidence for their efficacy and safety is usually low. The increasing demand for IVIgs, has quickly encountered two major problems: the high production cost and a varying supply, since the supply depends on blood donations. This imbalance between IVIg supply and demand risked degenerating into a shortage, which would have put many patients' survival and quality of life at risk.

This is why a number of professional associations and medical societies have developed evidence-based guidelines to define the preferred indications for IVIg use, the methods of administration, and the other treatment options. In addition, in a number of countries, the national and territorial health administrations and the organizations that manage blood and blood products have instituted strategies and programs for managing the supply and use of IVIgs and, in some cases, SCIgs.

In Québec, the issue of IVIg availability has, for a number of years, also been a concern for the bodies involved in the management of the blood system, namely the ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), the Comité consultatif national en médecine transfusionnelle (CCNMT) and Héma-Québec, the organization responsible for Québec's blood and blood product supply. In addition to this concern is the insuficiency of the rules governing IVIg use in hospitals, especially with regard to neurological indications. On the CCNMT's suggestion, the MSSS decided to call on the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)'s expertise with a view to INESSS being involved in developing recommendations regarding IVIg use in neurology.

This information brief outlines the more general context regarding the need for such recommendations, as evidenced by the government experiences involving this issue, and describes the availability of recent guidelines and narrative and systematic reviews published in the scientific literature. Special attention is given to the neurological indications, which are increasing in number and already account for a considerable proportion of total IVIg use.

This brief does not address the issues of IVIg safety and efficacy or the economic aspects of appropriate use.

Methodology

For the purposes of the first part of the study, the selection criteria for the Canadian provinces and countries of interest were as follows: the existence of a strategy for managing the uses of IVIgs, including guidelines and the availability of information describing the implementation of this strategy, and the actual use of IVIgs in these jurisdictions. This brief describes eight experiences, including four in Canada.

For the second part of the study, which concerns the availability of guidelines, we examined those developed by the National Advisory Committee (NAC) on Blood and Blood Products in conjunction with Canadian Blood Services (CBS), in 2007 (neurology and hematology) and 2010 (solid-organ transplantation and primary immune deficiencies). The main selection criteria were as follows: publication in or after 2006 (cutoff: March 31, 2014) and a description of the methodology. As a result, 17 publications were examined.

Description of Government Experiences Managing the Use of IVIgs

England

In 2008, England's Department of Health developed and implemented an IVIg utilization plan, which is periodically updated. The plan includes IVIg utilization guidelines, which contain a hierarchy of priorities and are updated on a regular basis, with the latest ones published in 2011. As an administrative measure, the National Health Service instituted an approval mechanism for requests for IVIgs for non-priority indications (preapproved) and an information system for monitoring use, including the publication of an annual report. In 2012, 88.2% of total IVIg use concerned the 12 priority indications and the 20 recognized indications (approval required). The annual increase in use was limited to 5%, and the neurological indications accounted for 43.2% of total use.

Australia

In 2007, the Jurisdictional Blood Committee published, on behalf of the Australian Health Ministers' Conference, criteria for the clinical use of IVIgs, and it updated them in 2012. The approach is essentially based on these criteria, a centralized IVIg request process, and an IVIg utilization database, including the production of an annual report, but with no official hierarchy of priorities. Requests are submitted on separate forms, one for each of the four different specialties, and require approval. In 2011-2012, 84% of IVIg use concerned the 12 well-established indications, and 13.3%, the 20 emerging indications. Forty-three percent of total use was in neurology. Since the annual increase is large (11.6%), revised authorization and governance mechanisms are being put in place.

Belgium

Based on a systematic review of Ig utilization guidelines, the Superior Health Council published, in 2010, its own recommendations regarding the preferred indications. The indications are divided into two groups: priority (life-threatening emergency) and recognized (moderate risk). However, the public reimbursement body covers only about half of these indications. There is no centralized IVIg utilization data collection and analysis structure. Based on partial data, up to

2008, 68.8% of IVIg use was for officially approved indications. The annual increase was limited to 5%, and their use in urology accounted for only 23.4% of total use.

France

It is the responsibility of the Observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique, together with the regional health agencies, to monitor and analyze IVIg prescribing practices at the regional level and to compare them to the national standard for appropriate use established by the Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (since 2009). This standard includes a proposal to establish a 3-tier hierarchy of IVIg indications: "priority", "reserved for life-threatening emergencies or for cases of failure of treatment options" and "non-priority". According to partial information concerning Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), growth in IVIg use was 10.2% up to 2008, at which time the neurological indications accounted for 44% of total use. The officially approved indications accounted for 77% of this use, the temporarily approved ones, 17%.

Canada

Although guidelines on the use of IVIgs – and SCIgs – have been developed by the NAC, it is up to each of the provincial administrations, which are responsible for the management of health services and products, to create and institute policies and measures aimed at monitoring IVIg use in its jurisdiction. However, Ig preparations put on the Canadian market have to be approved by Health Canada. The indications for these preparations are as follows: primary immune deficiencies, secondary immune deficiencies (allogenic bone marrow transplant, HIV infection in children, and type B chronic lymphocytic leukemia), multifocal motor neuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), idiopathic thrombocytopenic purpura, and Guillain-Barré syndrome.

British Columbia

In 2002, in close collaboration with the organization that manages blood and blood products, the British Columbia Provincial Blood Coordinating Office (BC PBCO), a Provincial Health Services Authority (PHSA) program instituted a central mechanism for managing IVIg use. The mechanism was the fruit of an initiative by the medical community to develop evidence-based guidelines. The BC PBCO manages the program, puts clinical and administrative tools in place, gathers utilization data, and updates the guidelines, focusing its efforts on neurological, rheumatological and dermatological indications. There being no official hierarchy of priorities, two groups of indications are identified: those that have been officially approved and potential indications requiring approval after 3 months of use. In terms of results, the per-capita increase in IVIg utilization in recent years (2008-2009 to 2012-2013) was limited to 2.9%, and neurological indications accounted for 36% of total use. According to pre-2010 data, IVIg use for appropriate indications varied from 86 to 88%.

Ontario

The Ministry of Health and Long-Term Care (MHLTC), the Ontario Regional Blood Coordinating Network (ORBCoN) and the Ontario IVIG Advisory Panel have been working together since 2006 to institute the following mechanisms for managing IVIg use: an audit (2007), guidelines (2009), a toolkit (2010) and an Ontario management strategy (2012). The guidelines are based mainly on those established by the NAC or other countries (United Kingdom and Australia). Thus, three

categories of IVIg indications were created: "approved", "optional" and "not approved". A recent audit found that 86.4% of IVIg use was for approved indications and that 1.8% was for optional indications, with neurology accounting for 41.7% of actual use. Lastly, total IVIg use increased by 4.3% from 2008-2009 to 2012-2013.

Atlantic Provinces

Since 2008, the deputy health ministers of these four provinces have been working together to implement an Atlantic IVIg utilization strategy. The organization that manages blood and blood products, the Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program, has played a key role in setting up an IVIg utilization registry, creating mechanisms for optimizing IVIg use, and monitoring initiatives promoting their implementation. These provinces' guidelines, too, have been influenced considerably by those of the NAC. IVIg indications are divided into the following four categories: "approved", "potential", "not recommended" and "insufficient information". According to 2012-2013 IVIg utilization registry data, approved and potential indications accounted for 96.9% of IVIg use. From 2009-2010 to 2012-2013, total use per capita increased by 5.7% a year. Neurological indications account for 43.8% of the most recent use.

Québec

The recommendations concerning IVIg use were developed in 2005 by the CCNMT on the basis of various evidence available at the time. In 2007, the MSSS added a plan concerning IVIg use during shortages, which it revised in 2013. Héma-Québec, which manages the IVIg supply, monitors IVIg use on a regular basis. The CCNMT document details the recommended and the debated indications, although IVIgs are used in other clinical situations as well. According to the utilization database, the Health Canada-approved indications and the others approved by the CCNMT accounted, respectively, for 52.7% and 36.8% of total use in 2012-2013, with 36.7% of this use being in neurology. Lastly, from 2008-2009 to 2012-2013, total IVIg deliveries to health-care facilities increased by 9.1% (7.8% per capita).

Guidelines and Reviews

Based on the criteria for selecting guidelines and reviews concerning IVIg use, the following were chosen: a general review covering several specialty areas, five reviews or guidelines in the area of dermatology, three in the area of infectious diseases, three in the area of rheumatology and one in the area of solid-organ transplantation. As for neurology, four guidelines developed by interested professional associations or learned societies and two narrative reviews were selected.

In **dermatology**, autoimmune mucocutaneous bullous diseases, Stevens-Johnson syndrome and bullous erythroderma with epidermolysis are the diseases most studied in connection with IVIg use. The adopted positions tend to confirm those taken by national and provincial administrations. In **hematology**, few developments regarding IVIg indications are reported. The only recent review identified adds thrombocytopenia in HIV patients to the list and ascribes to it a high strength of recommendation.

In the guidelines and reviews in the area of **rheumatology**, increasing emphasis is placed on the role of IVIgs in the treatment of systemic vascularitides associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, but the question still remains open. There are greater differences of opinion with regard to antiphospholipid syndrome (catastrophic or non-catastrophic) and systemic lupus erythematosus.

As for **infectious diseases**, opinions differ for most infections, except streptococcal or staphylococcal toxic shock syndrome, where further studies are needed to confirm the curative effects of IVIgs when used prophylactically or curatively. With regard to **solid-organ transplantation**, the authors tend to extend the therapeutic benefits of IVIgs to organs other than the kidney, although the evidence is limited.

Lastly, in **neurology**, a detailed examination of the reviews and guidelines published after those of the NAC in 2007 confirms the relevance of the main indications for IVIg use that were already recognized: dermatomyositis (also classified in rheumatology), myasthenia gravis, multifocal motor neuropathy, CIDP, polymyositis, Guillain-Barré syndrome (and other variants, including Miller-Fisher syndrome), stiff-person syndrome (the common name for Moersch-Woltman syndrome), and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In addition, according to many clinicians and professional organizations, acute disseminated encephalomyelitis, Rasmussen's encephalitis (or syndrome), multiple sclerosis and opsomyoclonus syndrome are also recognized indications for the optional use of IVIgs when the other available treatment options have failed.

Two of the IVIg indications not recommended by the NAC, inclusion body myositis and autoimmune pediatric neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection, may be recognized by a few other administrations, but they are not discussed in the recent opinions. On the other hand, demyelinating neuropathy associated with benign monoclonal gammopathy (IgM) and diabetic neuropathy (without CIDP phenotype, including idiopathic brachial neuritis) are emerging indications (officially recognized by two administrations). Demyelinating neuropathy associated with IgG or IgA monoclonal gammopathies is recognized, it being included with CIDP. Somewhat greater consideration is being given to refractory childhood epilepsy as an indication, but the available evidence is weak.

As for the role of IVIgs in the treatment of other diseases and disorders, in general, the evidence is insufficient. In particular, Alzheimer's disease is not a recommended indication, since studies are still ongoing.

Conclusion

IVIgs are an essential replacement therapy for primary and secondary immune deficiencies, in which their use is officially approved by health authorities. In fact, such use, including that of SCIgs in immunology, accounts for a large proportion of total use, varying from 20 to 40%, depending on the different experiences observed in the different countries. The large remaining share of the use, which is based on the immunomodulatory effect of IVIgs, mainly concerns neurological indications (whose number is increasing significantly and which already account for more than 40% of IVIg use) and in hematology (10 to 30% of this use). However, IVIg use is also increasing rapidly in rheumatology and dermatology.

These latter indications, most of which are not officially authorized, can be divided into three categories: "well-recognized" (proven efficacy), "potential" (probable effect according to the available evidence) and "uncertain" (insufficient data). Since the well-recognized indications are few in number, clinical research is faced with major challenges to justify, with more solid evidence, the other uses, especially since they often concern rare diseases. Whatever the case, it is up to the professional associations and medical societies concerned to develop and update as rigorously and consensually as possible IVIg utilization guidelines based on the best available evidence. Neurological indications are emerging as a prime target.

In addition to this need for utilization guidelines are two major constraints: the limited supply of

IVIgs (and SCIgs), since the supply depends on the availability of blood plasma, which, in turn, depends on blood donations, and the high cost of producing them by fractionation and, as a result, their high selling price. All the government experiences described in this brief have encountered this problem, and those involved had to look for appropriate solutions, notably to ensure that IVIgs are available to treat people who are likely to benefit from them.

Although it is essential that guidelines on the appropriate use of IVIgs be available, they have been, in the experiences examined, incorporated into a more comprehensive strategy for managing Ig supply and use. This strategy, which the health minister of a country or province leads in close cooperation with the organization responsible for the supply of blood products, such as IVIgs, is designed and implemented in partnership with the medical community, in particular, prescribing physicians and health-care facilities. This cooperation is essential for determining the categories of IVIg indications, such as "approved", "optional", "submitted for the required approval" (sometimes on a case-by-case basis in exceptional circumstances) and "not recommended".

To deal with feared or actual IVIg shortages, the strategy often includes establishing a hierarchy of utilization priorities, which implies that the available treatment options in the event of an IVIg shortage are well known and clearly defined in the guidelines. This prioritization process can include, as criteria, the strength of the evidence, the seriousness of the disease, and the efficacy of the available treatment options.

Furthermore, concrete clinical and administrative mechanisms are put in place, namely, the use of IVIg request forms, the existence of evaluation and approval bodies, and the entering of these data in a specific information system with a view to producing and disseminating reports to the stakeholders concerned.

As much as possible, continued clinical research will help clarify the most relevant indications for IVIg use and the most appropriate methods of administration. Because of the economic impact of the high cost of Igs, it would be advisable to closely examine the available treatment options to help choose one that is cost-effective.

Lastly, one should continue to explore the possibility of increasing the use of SCIgs, which could improve patient quality of life, while ensuring the safety of this approach.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAN	American Academy of Neurology (États-Unis)
AANEM	American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (États-Unis)
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (France)
AHMAC	Australian Health Ministers' Advisory Council (Australie)
AHMC	Australian Health Ministers' Conference (Australie)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality (États-Unis)
AMM	Autorisation de mise en marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (France)
ANCA	*Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (France)
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (France)
APINAB	Asia Pacific Immunoglobulins in Neurology Advisory Board (Asie Pacifique)
ARS	Agence Régionale de Santé (France)
ARTG	Australian Register of Therapeutic Goods (Australie)
BC PBCO	British Columbia Provincial Blood Coordinating Office (Colombie-Britannique)
BIAG	Blood Issues Advisory Group (Colombie-Britannique)
CCG	Clinical Commissioning Group (Angleterre)
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (Québec)
CEDIT	Comité d'évaluation des innovations technologiques (France)
CEPTC	Clinical, Technical and Ethical Principal Committee (Australie)
CCN	Comité consultatif national (Canada)
CSS	Conseil Supérieur de la Santé (Belgique)
DCF	Département central de fractionnement (Belgique)
DoH	Department of Health (Royaume-Uni)
DIS	Déficit immunitaire secondaire
ECA	Essai clinique aléatoire
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMA	European Medicines Agency
G-CSF	*Granulocyte colony-stimulating factor*
GDG	Guideline Development Group (Angleterre)
GHS	Groupe homogène de séjour (France)

HAS	Haute Autorité de Santé (France)
Ig	Immunoglobulines
IgA	Immunoglobulines de type A
IgG	Immunoglobulines de type G
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IgM	Immunoglobulines de type M
IgSC	Immunoglobulines sous-cutanées
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité (Belgique)
INCa	Institut National du Cancer (France)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)
JBC	Jurisdictional Blood Committee (Australie)
KCE	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) (Belgique)
L	*Labeled*
LPP	Liste des produits et prestations (France)
MAG	*Myelin-associated glycoprotein*
MG	Myasthénie grave
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec)
MSSLD	Ministère de la Santé et des Soins de longue durée (Ontario)
NBA	National Blood Authority (Australie)
NHMRC	National Health and Medical Research Council (Australie)
NHS	National Health Service (Angleterre)
NICRWG	National IVIG Criteria Review Working Group (Australie)
NMM	Neuropathie motrice multifocale
NSPBCP	Nova Scotia Blood Coordinating Program (Nouvelle-Écosse)
OBAC	Ontario Blood Advisory Committee
OMEDIT	Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (France)
ORBCON	Ontario Regional Blood Coordinating Network (voir RROCS)
PANDAS	*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*
PCT	Primary Care Trust (Angleterre)
PHSA	Provincial Health Services Authority (Colombie-Britannique)
PIDC	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique
POEMS	*Polyneuropathy*, *Organomegaly*, *Endocrinopathy*, *Monoclonal protein*, *Skin changes*
PTI	Purpura thrombopénique idiopathique

PTT	Protocole thérapeutique temporaire
RROCS	Réseau régional ontarien de coordination du sang
SCoH	Standing Council on Health (Australie)
SCS	Société canadienne du sang
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
TGA	Therapeutic Goods Administration (Australie)
UL-I	*Unlabeled, indicated*
UL-N	*Unlabeled, not indicated*

GLOSSAIRE

Immunoglobuline

Globuline sérique constituée d'une glycoprotéine d'origine animale se liant spécifiquement à un antigène, pour produire un anticorps, et qui est synthétisée par les lymphocytes B ou sécrétée par les lymphocytes B différenciés en plasmocytes. Notes : Les immunoglobulines incluent tous les anticorps. Elles sont divisées en sept classes regroupées selon les caractéristiques suivantes : leur appartenance à l'un des deux types de chaînes polypeptidiques identiques (la chaîne lourde et la chaîne légère) qui sont reliées entre elles par des ponts disulfures; leur poids moléculaire; leur coefficient de sédimentation; leur teneur en glucides. Les immunoglobulines appartenant au type des chaînes légères sont les IgK et les IgL, tandis que les immunoglobulines appartenant au type des chaînes lourdes sont les IgA, les IgD, les IgE, les IgG et les IgM [OQLF, 2012].

Immunoglobuline A

Classe d'immunoglobulines qui se trouvent quantitativement plutôt dans les sécrétions externes que dans le sérum et, revêtant les muqueuses, représentent la première ligne de défense contre les agresseurs qui tentent d'envahir le système respiratoire ou gastro-intestinal [OQLF, 1992].

Immunoglobuline G

Classe la plus abondante d'immunoglobulines du sérum, qui jouent un rôle essentiel dans la défense contre l'infection [OQLF, 1992].

Immunoglobuline M

Classe d'immunoglobulines contenant dix chaînes lourdes et dix chaînes légères [...] dont la concentration sérique est de 1,2 mg/ml et qui contiennent 11 % de glucides. Ces immunoglobulines renferment les isohémagglutinines naturelles et les agglutinines froides [OQLF, 1992].

Immunoglobuline monoclonale

Immunoglobuline migrant à un pic étroit et homogène à l'électrophorèse des protéines, et qui est caractéristique de certaines proliférations malignes lymphocytaires (macroglobulinémie de Waldenström) ou plasmocytaires (myélomes), bien qu'elles puissent également exister à l'état isolé sans prolifération sous-jacente décelable. Ce pic est constitué de molécules toutes identiques (même chaîne lourde ou légère) qui proviennent, pense-t-on, de la prolifération d'un seul clone plasmocytaire [OQLF, 1992].

Maladie auto-immune

Maladie causée par la production d'anticorps élaborés par un organisme en réponse à un antigène provenant du même individu [OQLF, 2011].

Paraprotéine

Autre dénomination (plus ancienne) des immunoglobulines monoclonales.

INTRODUCTION

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines humaines (Ig) polyclonales (ou polyvalentes) provenant du plasma sanguin. Elles sont généralement obtenues par un procédé de fractionnement à partir de mises en commun de plasma de 1 000 à 10 000 donneurs sains [CCNMT, 2005]. Leurs composantes ont ainsi, en moyenne, un large spectre de réactivité immunitaire dû à l'ensemble d'allo-anticorps, d'auto-anticorps et d'anticorps dirigés contre des anticorps (anti-idiotypes) qui reflète des répertoires d'anticorps d'une population [CSS, 2010].

Les IgIV ont servi initialement de traitement de substitution afin de remplacer les Ig dans le traitement des immunodéficiences primaires et secondaires en l'absence de production d'anticorps, exposant à un risque d'infections récurrentes. Grâce à une meilleure connaissance de leurs mécanismes d'action, elles ont par la suite servi de traitement immunomodulateur afin d'interrompre les réponses immunes pathologiques associées à plusieurs maladies auto-immunes ou inflammatoires. Le traitement est alors fondé sur une modulation de l'auto-immunité ou de l'allo-réactivité ou encore sur le renforcement de l'immunité anti-infectieuse afin de combattre efficacement des infections. Les principales spécialités ayant recours aux IgIV sont l'immunologie, l'hématologie et la neurologie, mais les applications s'étendent peu à peu à la dermatologie, à la rhumatologie et à l'infectiologie et même à l'obstétrique et gynécologie et à la cardiologie, bien que celles-ci soient en relation avec les autres spécialités mentionnées.

Certaines préparations d'Ig sont conçues en vue d'être administrées par voie sous-cutanée (IgSC) et elles servent principalement de traitement de substitution des déficits immunitaires primaires, que ceux-ci aient été traités antérieurement ou non par IgIV. En Australie, les patients qui présentent des déficits immunitaires secondaires peuvent aussi bénéficier d'un traitement aux IgSC [NBA, 2012a]. Des applications en tant que traitement d'immunomodulation sont actuellement expérimentées dans le contexte des affections neurologiques auto-immunes, notamment la neuropathie motrice multifocale [Jolles *et al.*, 2011]. L'utilisation des IgSC reste encore peu importante, mais continue à faire l'objet de recherches.

Bien que plusieurs préparations d'IgIV et d'IgSC fassent déjà l'objet d'autorisations de mise en marché (AMM) un peu partout dans le monde, elles sont associées à un très faible nombre d'indications dans lesquelles leur efficacité et leur innocuité ont été démontrées. Cependant, les cliniciens, forts des résultats positifs observés dans plusieurs études malgré leur faible niveau de preuve, ont eu recours aux IgIV dans le traitement d'un nombre grandissant de maladies dont la cause semble être auto-immune ou infectieuse. Cette demande croissante d'IgIV fait face à deux problèmes majeurs, soit leur coût de production élevé et un approvisionnement variable [CSS, 2010]. Dans certains pays, dont le Canada, on ne trouve aucun laboratoire public ou privé (entreprise pharmaceutique) de fractionnement, un procédé coûteux permettant d'extraire les Ig du plasma sanguin d'origine humaine, puisque leur rentabilité ne peut être assurée que par le traitement de grands volumes de plasma. La disponibilité du plasma pouvant répondre aux besoins d'Ig dépend elle-même des dons de sang, parfois insuffisants. Ce déséquilibre entre l'offre et la demande d'Ig risque même de créer des situations de pénurie.

Comme la survie et la qualité de vie de plusieurs patients dépendent de l'accès aux IgIV, il s'avère nécessaire de fournir de meilleures preuves de leur efficacité afin d'en assurer une utilisation optimale puisque leur disponibilité peut être menacée. Dans ce contexte, plusieurs sociétés savantes et des associations professionnelles médicales ont jugé bon d'élaborer des lignes directrices fondées sur les données probantes disponibles afin de définir les indications de recours aux Ig à privilégier, les modes d'administration et les autres options thérapeutiques, notamment les anticorps monoclonaux. De plus, dans plusieurs pays, les administrations sanitaires nationales et territoriales ainsi que les organismes de gestion du sang et des produits sanguins ont mis en place des stratégies et des programmes de gestion de l'approvisionnement et de l'utilisation des IgIV et, dans certains cas, des IgSC.

Au Québec, la problématique de l'approvisionnement en IgIV préoccupe aussi, depuis plusieurs années, les instances concernées par la gestion du système du sang, soit le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale, le CCNMT associé à cette direction, et Héma-Québec, l'unique responsable de l'approvisionnement en sang, en produits sanguins et en constituants sanguins sur le territoire québécois. Au triple problème de la demande croissante d'IgIV, de leur coût élevé et des contraintes de leur approvisionnement se sont ajoutées des préoccupations sur l'insuffisance des règles relatives au recours aux IgIV en milieu hospitalier et plus particulièrement en ce qui concerne les indications en neurologie. Le MSSS, à la suggestion du CCNMT, a décidé de faire appel à l'expertise de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin que celui-ci contribue à l'élaboration de recommandations sur le recours aux IgIV en neurologie.

Des échanges entre le MSSS et l'INESSS ont mené à la décision de produire, dans un premier temps, un document permettant de bien situer le contexte d'élaboration de telles recommandations, en s'inspirant notamment d'expériences gouvernementales pertinentes, en vue de faire face à cette problématique et en précisant la disponibilité de lignes directrices récentes publiées dans la littérature scientifique. L'objectif de la présente note est donc double. Elle vise d'abord à décrire des expériences gouvernementales de stratégies et de programmes en matière d'IgIV, à partir de leur conception, en passant par leur mise en œuvre et l'établissement de priorités dans les indications de recours aux IgIv, jusqu'au suivi de leur utilisation effective. Ensuite, elle fait le point sur les lignes directrices élaborées et publiées par des sociétés savantes et des associations professionnelles de cliniciens qui ont recours aux IgIV dans leur pratique, en portant une attention plus particulière aux indications établies et émergentes en neurologie.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Nature de l'information recherchée

Puisque le premier objectif de la présente note est de donner un aperçu comparatif des expériences de gestion de l'approvisionnement en IgIV et de leur utilisation, les critères suivants de sélection des pays et des provinces canadiennes ont été établis :

- présence d'une stratégie de gestion de l'utilisation des IgIV comportant au moins des lignes directrices encadrant cette utilisation;
- disponibilité d'information officielle produite par les administrations de ces territoires ou publiée dans la littérature scientifique et décrivant la mise en œuvre de cette stratégie;
- disponibilité d'information sur l'utilisation effective des IgIV par spécialité médicale et par maladie sur ces territoires.

Le deuxième objectif consistait à vérifier la disponibilité de lignes directrices récentes publiées, en tenant compte de celles élaborées en 2007 sous la responsabilité de la Société canadienne du sang (SCS) [Shehata *et al.*, 2010a; Shehata *et al.*, 2010b; Anderson *et al.*, 2007; Feasby *et al.*, 2007] et de leurs dates limites de recherche documentaire (2004 ou 2008). Cette vérification s'étendait aussi à des revues systématiques ou narratives portant sur l'ensemble des maladies dont le traitement pouvait bénéficier du recours aux IgIV ou sur l'une ou l'autre des spécialités regroupant ces maladies, par exemple la neurologie, l'hématologie et l'immunologie. Les critères principaux de sélection étaient les suivants :

- lignes directrices et revues systématiques ou narratives publiées à partir de 2006 (date limite : 31 mars 2014);
- description de la méthodologie d'évaluation des données probantes et de leur qualification, par la mention de leur niveau de preuve et de la force des recommandations;
- applications en neurologie permettant une analyse plus approfondie.

Cette note n'aborde ni les questions d'innocuité et de sécurité relatives à l'utilisation des Ig, ni les aspects économiques d'une utilisation appropriée.

1.2 Stratégie de recherche documentaire

La recherche documentaire a été effectuée à la fois dans la littérature scientifique répertoriée par la banque de données PubMed[1] et dans la littérature grise, accessible par les sites Web d'organismes gouvernementaux, de sociétés savantes ou d'associations professionnelles ou encore par des moteurs de recherche tels que Google. Les quatre groupes de mots clés suivants ainsi que leurs équivalents anglais ont été utilisés :

- *Le produit :* immunoglobulines, immunoglobulines intraveineuses, immunoglobulines sous-cutanées;
- *La finalité :* traitement, thérapie, utilisation, application, indication;

[1] PubMed est une ressource à libre accès en ligne sur la littérature biomédicale, élaborée et maintenue par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), relevant de la U.S. National Library of Medicine, située au National Institutes of Health (NIH).

- *La gestion :* programme, stratégie, évaluation, audit;
- *Le type de documentation :* guide de pratique, lignes directrices, conférence de consensus, revue systématique, revue non systématique ou narrative.

Bien qu'aucun critère de langue n'ait été appliqué à la recherche documentaire, des documents rédigés en français, en anglais et en espagnol ont été retenus.

1.3 Résultats de la recherche documentaire

Sélection des provinces canadiennes et des pays

Plusieurs pays européens ainsi que les États-Unis, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Canada ont été examinés. L'application des critères a mené à la sélection des pays suivants : Australie, Angleterre, Belgique, France et Canada. Comme la gestion de l'utilisation du sang et des produits sanguins est de compétence provinciale, l'examen de la situation dans les différentes provinces canadiennes a permis de sélectionner les provinces suivantes : la Colombie-Britannique, l'Ontario, les provinces de l'Atlantique (Île-du-Prince-Édouard, Nouvelle-Écosse, Nouveau-Brunswick ainsi que Terre-Neuve-et-Labrador) – en raison du fait qu'elles sont associées dans une initiative commune – et le Québec.

Lignes directrices et revues

Les lignes directrices canadiennes élaborées par un comité de la SCS ont touché la neurologie, l'hématologie, les déficits immunitaires primaires et la transplantation. Elles seront examinées sur le plan de leur influence dans l'élaboration des lignes directrices par les provinces canadiennes mentionnées. En tenant compte des critères de sélection, les documents suivants ont été retenus : une seule revue des applications cliniques des Ig dans plusieurs champs de spécialité, quatre revues ou lignes directrices en dermatologie, trois, en maladies infectieuses, trois, en rhumatologie et une, en transplantation d'organe plein.

La neurologie a fait l'objet d'un examen plus détaillé : quatre lignes directrices élaborées par des associations professionnelles ou des sociétés savantes concernées et deux revues narratives sont décrites et leurs résultats sont comparés aux lignes directrices canadiennes.

2 RÉSULTATS

2.1 Description d'expériences gouvernementales relatives à la gestion de l'utilisation des IgIV

2.1.1 Angleterre

2.1.1.1 Contexte

Étant préoccupé par la disponibilité des IgIV depuis quelques années en raison d'une pénurie mondiale, de la prévision d'une croissance importante de la demande et de problèmes propres au Royaume-Uni, le ministère responsable de la santé, le Department of Health (DoH), a entrepris, en 2006, des travaux visant à considérer les voies de solution possibles [DoH, 2008a]. Le premier objectif était d'assurer l'approvisionnement en Ig et d'élaborer une approche de l'utilisation des IgIV davantage fondée sur les données probantes. Le deuxième objectif a mené à la mise en place d'un programme national de gestion de la demande composé de trois volets, à savoir :

- un guide national de pratique clinique, afin d'assurer une utilisation optimale des IgIV;
- un plan de gestion de la demande, fondé sur la hiérarchisation des priorités;
- une base de données nationale sur les Ig, afin de faire le suivi de leur utilisation et de soutenir la planification à long terme.

Il est important de préciser qu'en raison des risques soulevés par la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, tout fournisseur d'Ig doit acheter des États-Unis le plasma qui sert à leur fabrication.

2.1.1.2 Cadre administratif

Le DoH a joué un rôle prédominant dans les premiers travaux et il l'a poursuivi dans la mise à jour du guide national de pratique et de la hiérarchisation des priorités. Le tout a commencé par la mise sur pied, en août 2006, d'un groupe de travail d'experts sur les IgIV, composé de pharmaciens d'hôpital, d'experts cliniciens et de prescripteurs d'Ig, d'autres parties prenantes, y compris des groupes de patients et des représentants du DoH. Compte tenu des changements importants affectant le service national de santé (NHS) dans son ensemble, des pourparlers sont actuellement menés sur les arrangements à définir en vue des prochaines mises à jour du guide national de pratique[2].

Le NHS England (antérieurement le NHS Commissioning Board) est responsable de l'élaboration des politiques et des règles de contractualisation (*commissioning*) des services fournis par le NHS. À l'égard des Ig, l'énoncé de politique générale précise que le NHS assurera l'offre de ces produits conformément au guide national de pratique. En outre, le NHS England définit, à l'aide de groupes de référence clinique, les spécifications de 130 services offerts à l'intérieur du NHS, par exemple les services en rhumatologie spécialisée (adultes) ou en immunologie spécialisée

[2] Selon l'information disponible sur le site Web du DoH à : https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update (consulté le 11 février 2014).

(tous âges). Ces spécifications mentionnent, s'il y a lieu, le recours aux Ig.

Le guide de pratique national sur l'utilisation des Ig et les normes établies par le NHS England guident l'élaboration des politiques à l'intérieur de chaque établissement relevant du secteur public, appelé NHS Trust, une responsabilité confiée à un comité local d'évaluation sur les Ig. Ce comité peut être propre à un établissement ou commun à plusieurs, mais il doit inclure un représentant du groupe de contractualisation clinique (CCG), qui remplace les organisations de soins de première ligne relevant du secteur public, les Primary Care Trust (PCT), depuis 2013 ou de l'instance responsable de la contractualisation des services spécialisés, le Specialised Services Commissioner (SCG).

Les préparations d'Ig, produites par différentes entreprises thérapeutiques, doivent avoir obtenu l'AMM de l'organisme de régulation des médicaments et des produits de santé du Royaume-Uni, le Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), et préalablement par l'agence européenne du médicament, le European Medicines Agency (EMA).

Afin d'assurer la mise en œuvre et le bon fonctionnement de la politique de gestion de l'utilisation des Ig, les principes de base suivants ont été établis :

1. Les préparations d'Ig doivent être disponibles en tout temps.
2. L'utilisation doit être sécuritaire et efficace.
3. Les accords s'appliquent principalement aux IgIV, étant donné que l'efficacité des produits à administration sous-cutanée n'a été prouvée que lorsqu'ils servent de thérapie de substitution.
4. Puisque les risques de substitution des produits sont inconnus, la politique nationale actuelle prévoyant le maintien du recours à un seul produit chez un même patient reste en vigueur.
5. Les médecins généralistes ne doivent pas prescrire d'Ig; la prescription doit être réservée au médecin spécialiste responsable du traitement du patient.

La mise en place d'une base de données visait à suivre de près l'utilisation des IgIV, à recommander aux établissements de prévoir l'utilisation future et à améliorer la constance de soins appropriés et de qualité [DoH, 2008b]. À ce jour, trois rapports d'utilisation ont été produits : 1) période du 18 septembre 2008 au 17 septembre 2009; 2) période du 1er juin 2009 au 31 décembre 2011; 3) période du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2012.

2.1.1.3 Élaboration du guide de pratique sur le recours aux Ig

De façon générale, l'objectif du guide de pratique est de faire en sorte que le recours aux IgIV, dans toutes les indications, se fasse selon les meilleures pratiques, lesquelles s'appuient sur les données probantes et les opinions d'experts.

2.1.1.3.1 Historique

Le premier guide de pratique a été élaboré par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG), un sous-groupe du groupe de travail d'experts sur les IgIV [DoH, 2007]. Le mandat de ce groupe a été défini en octobre 2006. L'objectif était d'en arriver à des recommandations quant à la prescription justifiée d'IgIV; celles-ci ne s'appuieront pas sur l'évaluation du rapport coût-efficacité, mais sur les besoins cliniques. Elles préciseront également, le cas échéant, les autres options thérapeutiques et décriront leur efficacité relative (lorsque cela sera approprié). Enfin, les recommandations seront interdisciplinaires et fourniront une description claire des patients

directement concernés.

De nature multidisciplinaire, le GDG comprenait des experts des quatre principales spécialités associées à la prescription d'IgIV, soit l'immunologie, la neurologie, l'hématologie et l'hémato-oncologie.

Les questions cliniques que le GDG a abordées ont été tirées d'un travail analogue réalisé au Canada[3] et elles se présentaient comme suit :

1. Quelles sont les exigences cliniques requises avant le début d'un traitement par IgIV?
2. Dans une première utilisation d'IgIV :
    a. Quelles sont les indications à l'origine de cette utilisation?
    b. Quels sont les régimes posologiques adéquats (g/kg, intervalles, durée)?
3. Quels sont les critères d'un usage chronique ou prolongé d'IgIV?
4. Dans le cas d'un usage chronique ou prolongé d'IgIV :
    a. Quels sont les régimes posologiques adéquats (g/kg, intervalles, durée)?
    b. Comment devrait-on évaluer les résultats?
    c. À quelle fréquence devrait-on réévaluer les résultats?
5. Existe-t-il des contre-indications absolues ou relatives à l'utilisation des IgIV?
6. Quelles sont les priorités de recherche en matière d'IgIV?
7. Quel est le rôle thérapeutique des IgIV comparativement aux autres options de traitement (c'est-à-dire existe-il d'autres options à recommander plutôt que le recours aux IgIV)?

Les résultats obtenus par le GDG ont été soumis au groupe d'experts sur les IgIV ainsi qu'à 22 experts externes et à une quinzaine de parties prenantes (collèges royaux, sociétés ou associations professionnelles et groupes de soutien des patients). La première édition du guide pratique a été diffusée en novembre 2007; il était alors prévu qu'il serait révisé et mis à jour régulièrement, selon un échéancier bien établi. De fait, comme on s'attendait à ce que ce premier exercice suscite la controverse, il a été répété les deux années suivantes; par la suite, il se ferait tous les deux ans.

Ainsi qu'il avait été prévu, la deuxième édition du guide de pratique a été publiée en mai 2008 [DoH, 2008a]. La même démarche de consultation a été effectuée. Toutefois, afin d'assurer une consultation large, efficace et transparente, le DoH a décidé de rendre le processus de révision plus officiel. Ainsi, 29 groupes se sont inscrits à titre de parties prenantes et ont transmis des commentaires sur le projet de document. Ces commentaires et les réponses du groupe d'experts ont été diffusés sur le site Web, deux semaines avant la diffusion du guide de pratique révisé.

Enfin, en juillet 2011, une mise à jour de la deuxième édition a été publiée [DoH, 2011]. Plutôt que de réviser l'ensemble du document, le groupe de travail s'est limité à aborder trois domaines clés, soit : le choix des critères de sélection pour un usage approprié; les résultats sur le plan de l'efficacité afin d'évaluer le succès du traitement; la reclassification des indications existantes ainsi que l'ajout de nouvelles indications.

[3] Aucune référence n'est mentionnée, mais on peut supposer qu'il s'agit des travaux réalisés par le Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins de la Société canadienne du sang, dont il est question dans la section 2.1.5.1.

2.1.1.3.2 Considérations scientifiques et cliniques

Compte tenu des délais serrés dans l'élaboration du guide de pratique, au lieu de réaliser une revue systématique de la littérature du recours aux IgIV sur chaque indication, il a plutôt été décidé d'examiner des recommandations de lignes directrices, publiées par spécialité et par maladie, s'appuyant sur des revues systématiques de la littérature. Au besoin, cette information était complétée par des revues de la Collaboration Cochrane. L'examen des recommandations prenait en considération le niveau de la preuve à leur appui et leur force ainsi que le système de gradation sous-jacent. Un résumé des données probantes de chacune des indications était effectué. Cette preuve était évaluée selon une échelle à six niveaux (Ia, Ib, IIa, IIb, III et IV) et les recommandations, selon une classification à trois degrés de force. L'échelle et la classification sont celles élaborées par l'agence responsable des politiques et de la recherche en matière de soins de santé, l'Agency for Healthcare Policy and Research (AHPCR), devenue depuis l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Ces outils sont présentés dans la section A.1 de l'annexe A.

Dans la première édition du guide de pratique [DoH, 2007], les recommandations étaient classées dans les quatre catégories suivantes :

Oui	Le recours aux Ig est recommandé dans tous les cas dans cette indication.
Non	Le recours aux Ig n'est pas recommandé dans cette indication.
Sélectif	Le recours aux Ig est recommandé dans cette indication, pourvu que certains critères soient respectés (le choix peut dépendre de la gravité de la maladie ou de la probabilité de la réponse*).
En dernier ressort**	Le recours aux Ig est recommandé dans cette indication, pourvu que toutes les autres options aient été tentées.

*Commentaire mentionné dans la deuxième édition du guide [DoH, 2008a].

**Cette catégorie ne figure pas dans la deuxième édition du guide.

De plus, il était précisé si le traitement par IgIV était de courte durée ou de longue durée, selon les définitions suivantes :

Courte durée	Traitement de courte durée dans le cas de maladies graves ou pouvant mettre en péril la vie, ou consistant en une seule période de traitement, pouvant comprendre un maximum de trois doses. Une dose unique correspond au dosage approprié pour la maladie indiquée, habituellement exprimée en g/kg, qui peut être fractionnée et administrée sur une période de 1 à 5 jours.
Longue durée	Traitement de moyenne à longue durée, qui comprend une ou plusieurs périodes de traitement et pour lequel des périodes additionnelles peuvent être prévues, selon le diagnostic établi avant le début du traitement ou déterminé selon la réponse à une période de traitement comportant une dose unique.

Dans la deuxième édition, il est fait mention d'un système de codes de couleur, qui se superpose au système de classes de recommandations, dans lequel le code *rouge* décrit le niveau le plus élevé de priorité; le code *bleu* indique que la preuve est acceptable, mais que d'autres options thérapeutiques sont disponibles; le code *gris* indique que la preuve est faible et que la décision se prend cas par cas [DoH, 2008a]. Ce codage est la seule méthode utilisée dans la mise à jour de la seconde édition du guide de pratique, avec l'ajout du code *noir*, lequel indique une recommandation négative. La description est fournie ci-dessous.

Couleur de l'indication (code)	Prescription d'Ig	Processus d'approbation
Rouge	Disponible en tout temps lorsque la vie du patient est mise en danger	Approbation automatique
Bleu	Traitement de patients chez lesquels on a eu recours à d'autres options thérapeutiques lorsqu'elles étaient appropriées. Le traitement peut se poursuivre à long terme si la preuve de son efficacité est documentée. Utilisation réduite en cas de pénurie	Approbation requise d'un comité d'évaluation
Gris	À envisager au cas par cas seulement. La plus faible priorité en cas de pénurie	Approbation requise d'un comité d'évaluation et du PCT* qui finance le traitement
Noir	Non recommandée	Rejet automatique

*Les PCT ont été remplacés par des CCG.

Source : DoH, 2008b (traduction libre).

Dans des circonstances exceptionnelles, un médecin spécialiste qui traite un patient qui souffre d'une maladie dont l'indication de recours aux Ig correspond au code *noir* peut soumettre une demande officielle au comité d'évaluation. Si la demande est acceptée, elle doit être acheminée au CCG local. Précisons que dans certains territoires, le SCG est l'instance d'approbation finale.

Comme il n'est pas possible ou souhaitable d'inscrire sur la liste toutes les maladies pour le traitement desquelles une utilisation d'Ig est possible, on considère que celles-ci correspondent au code *gris*, et se définissent comme étant des troubles à médiation immunitaire, relativement auxquels la preuve d'efficacité des Ig est limitée, ou des troubles à médiation immunitaire présumée, relativement auxquels les données probantes sont rares ou absentes. On reconnaît toutefois que le manque de preuve peut refléter la rareté de ces maladies; en conséquence, la décision du recours aux Ig doit être prise au cas par cas. Le tableau 1 présente les recommandations correspondant au code *rouge* et au code *bleu* (30 maladies ou situations) [DoH, 2011].

On compte 27 maladies classées dans les indications qui correspondent au code *gris* et 16 maladies classées les indications qui correspondent au code *noir*, c'est-à-dire que le recours à l'Ig n'est pas recommandé. L'annexe B présente la liste de ces maladies.

Le guide de pratique anglais a été adopté en Écosse [Clark, 2012] et en Espagne [Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH), 2012].

2.1.1.4 Données sur l'utilisation effective des Ig

Selon le troisième rapport paru sur l'utilisation des Ig, la base de données nationale sur les Ig affichait, en avril 2013, plus de 30 000 patients, l'inscription ayant débuté en janvier 2009 [O'Shaughnessy *et al.*, 2013]. Par comparaison, le 17 septembre 2009, la base de données affichait 8 572 patients [DoH, 2010].

Chaque mois, en 2012, on a inscrit en moyenne 180 et 360 nouveaux utilisateurs de longue durée et de courte durée respectivement. Parmi les utilisateurs de longue durée, le tiers des nouveaux patients (60) recevaient la forme sous-cutanée d'Ig (IgSC), soit 11 % de tous les nouveaux patients.

Tableau 1 Maladies dans le traitement desquelles le recours aux Ig est approprié, selon la durée du traitement, Angleterre

MALADIE	COURTE DURÉE	LONGUE DURÉE
MALADIES DE CARENCES EN ANTICORPS PRIMAIRES ET SECONDAIRES		
Déficits immunitaires primaires (associés à des déficits importants d'anticorps)		🔴
Déficits en anticorps spécifiques		🔴
Déficits immunitaires combinés chez les patients requérant une greffe de cellules souches hématopoïétiques		🔴
Déficits secondaires d'anticorps (toutes causes)	🔵	
Thymome associé à un déficit immunitaire		🔴
HÉMATOLOGIE		
Anémie hémolytique auto-immune	🔵	
Érythroblastopénie chronique acquise (associée au parvovirus B19)	🔵	
Inhibiteurs de la coagulation (allo-anticorps et auto-anticorps)	🔵	
Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (ictère hémolytique iso-immun chez le nouveau-né)	🔴	
Purpura post-transfusionnel	🔵	
Purpura thrombopénique auto-immun (aigu et persistant, sauf la forme chronique*)	🔴	
Syndrome hémaphagocytaire	🔵	
Thrombopénie (fœto-maternelle; néonatale) allo-immune		🔴
NEUROLOGIE		
Myasthénie grave (y compris le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton)	🔵	
Myopathies inflammatoires		🔵
Neuropathie démyélinisante associée à des paraprotéines Ig monoclonales (IgM, IgG ou IgA)	🔴	🔵
Neuropathie motrice multifocale		🔵
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique	🔴**	🔵
Syndrome de Guillain-Barré	🔴	
Syndrome de l'homme raide (appellation courante du syndrome de Moersch et Woltman)		🔵
Syndrome de Rasmussen		🔵
AUTRES SPÉCIALITÉS		
Bloc cardiaque congénital auto-immun **ou myocardite pédiatrique**	🔵	
Uvéite auto-immune	🔵	
Maladies immunobulleuses		🔵
Maladie de Kawasaki	🔴	

MALADIE	COURTE DURÉE	LONGUE DURÉE
Staphylococcémie nécrosante (associée à la leucocidine de Panton Valentin)	●	
Infections entériques graves ou multirécidivantes à *Clostridium difficile*	●	
Syndrome de choc toxique associé à une infection à streptocoques ou à staphylocoques	●	
Érythrodermie bulleuse associées à une épidermolyse – syndrome de Stevens-Johnson	●	
Transplantation (organe plein : rein, cœur ou poumon)	●	

Légende : ● : rouge; ● : bleu

*La forme chronique est classée dans les indications qui correspondent au code *gris*.

** Code *rouge* seulement si le pronostic à court terme indique une urgence vitale.

Source : DoH, 2011 (traduction libre).

L'utilisation totale d'Ig est passée de 2 417 861 g en 2010-2011 (période de 19 mois) à 2 613 076 g en 2012 (période de 12 mois), soit une augmentation annuelle moyenne de 5 %. Tant sur le plan du nombre de patients que sur le plan de l'utilisation totale d'Ig en 2012, leur répartition par spécialité et par indication montre une dominance des indications en immunologie et en neurologie (voir le tableau 2). Comparativement à l'année 2008-2009, ces proportions ont peu varié.

Enfin, en 2012, la répartition des patients qui sont traités par Ig selon les codes de priorité est la suivante : *rouge* (47,12 %), *bleu* (41,11 %), *gris* (9,50 %) et *noir* (2,27 %). Selon les quatre principales indications en neurologie (PIDC, SGB, NMM et MG), la répartition de la quantité utilisée d'Ig entre les codes *rouge* et *bleu* était de 12 % et 88 % respectivement, ce qui laisse une plus grande marge de manœuvre, en cas de pénurie, pour recourir à d'autres options thérapeutiques.

Tableau 2 Répartition de l'utilisation des Ig par spécialité et par indication, Angleterre, 2012

SPÉCIALITÉ / INDICATION	PROPORTION DU NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	PROPORTION DE L'UTILISATION TOTALE (g)
SPÉCIALITÉ		
Neurologie	31,5 %	43,2 %
Immunologie	28,6 %	33,2 %
Hématologie	17,5 %	11,1 %
Hémato-oncologie	12,7 %	7,7 %
Rhumatologie	2,1 %	1,7 %
Dermatologie	2,0 %	1,1 %
Autres spécialités	5,6 %	2,0 %
INDICATION		
Déficits immunitaires primaires	24,3 %	35,1 %
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	10,3 %	26,5 %
Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) aigu	10,1 %	7,2 %
Syndrome de Guillain-Barré (SGB)	7,4 %	5,3 %
Déficits immunitaires secondaires	6,4 %	3,4 %

Neuropathie motrice multifocale (NMM)	6,0 %	13,7 %
Myasthénie grave (MG)	5,7 %	4,0 %
Autres indications	29,8 %	4,8 %
TOTAL	100 % (9 458 p.)	100 % (2 603 076 g)

Abréviations : g : grammes; p. : patients

Source : O'Shaughnessy *et al.*, 2013 (traduction libre).

2.1.2 Australie

La plupart des renseignements fournis dans la présente section sont tirés du document établissant les critères relatifs à l'usage clinique des IgIV en Australie [NBA, 2012a].

2.1.2.1 Contexte

Depuis le début des années 1980, la demande d'IgIV a augmenté de façon importante dans le monde et l'Australie n'a pas échappé à cette tendance. Voilà pourquoi, à la fin des années 1990, les autorités gouvernementales ont mis en place des stratégies visant à assurer la disponibilité de ces produits pour les patients qui en avaient le plus besoin. Ces stratégies comportaient les trois volets suivants :

- Rationalisation de l'utilisation des IgIV en précisant les maladies visées et en limitant l'accès à ces produits aux personnes atteintes de ces maladies et répondant aux critères d'admissibilité.
- Accroissement de la production d'IgIV en Australie (la production est assurée par une seule entreprise, à partir du plasma prélevé par le service australien du sang chez des donneurs bénévoles).
- Importation d'IgIV produites par des entreprises étrangères.

2.1.2.2 Cadre administratif

L'accord national sur le sang, le *National Blood Agreement*, fait état des objectifs principaux et secondaires de tous les gouvernements australiens, soit le Commonwealth au palier fédéral, 6 États et 2 territoires, en relation avec le secteur du sang. Toutes ces parties ont signé l'accord en 2003 et ont convenu de l'implantation d'une approche nationale coordonnée dans l'élaboration des politiques, la gouvernance et la gestion de ce secteur, y compris les accords administratifs et financiers. Les objectifs principaux de l'organisme responsable de la gestion du sang et des produits sanguins, le National Blood Authority (NBA), sont les suivants :

- Assurer un approvisionnement adéquat, sûr, sécuritaire et abordable des produits du sang et de ses dérivés ainsi que des services connexes en Australie.
- Promouvoir une gestion et une utilisation de haute qualité et sécuritaire des produits du sang et de ses dérivés ainsi que des services connexes en Australie.

Les mécanismes de gouvernance concernant l'approvisionnement et la gestion des produits sanguins en Australie s'articulent autour de sept organismes, soit le Standing Council on Health (SCoH), soutenu par le Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC), le Clinical, Technical and Ethical Principal Committee(CTEPC), le Jurisdictional Blood Committee (JBC), le

NBA, le Therapeutic Goods Administration (TGA) et le Australian Red Cross Blood Service[4]. Précisons que le JBC, un sous-comité du CTEPC, a pour mandat spécifique la mise en œuvre d'une approche nationale coordonnée d'élaboration des politiques et de gestion en matière de gestion du sang et des produits sanguins.

Les IgIV utilisées en Australie sont inscrites dans la liste australienne des produits thérapeutiques, le Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG), après avoir été approuvées par la TGA. Chacun des produits d'IgIV préparé par un fabricant est unique; les indications et le profil d'innocuité sont appuyés par des données probantes.

L'accès aux produits du sang et de ses dérivés n'entraîne aucuns frais directs pour les patients, pourvu que leur utilisation se fasse selon les besoins cliniques et une pratique médicale appropriée. Un document définit, selon les données probantes disponibles, les maladies dont le traitement pourrait bénéficier du recours aux IgIV ainsi que les critères cliniques établissant l'admissibilité des patients. Les médecins traitants doivent soumettre le formulaire de demande d'IgIV approprié, selon la spécialité dont relèvent les indications, à savoir l'hématologie, la neurologie, l'immunologie ou une autre spécialité, y compris la transplantation rénale. Le formulaire doit contenir plusieurs détails cliniques et une signature officielle. Il est soumis à l'approbation du service régional du sang (l'un des huit sites des cinq unités fonctionnelles du Australian Red Cross Blood Service, qui est chargé, entre autres, de la distribution des produits sanguins).

En 2012, le NBA, au nom du CEPTC, s'est engagé dans un processus de revue des mécanismes d'autorisation et de gouvernance clinique relatifs à l'utilisation des IgIV[5]. Compte tenu des différents problèmes soulevés, plusieurs pistes d'amélioration ont été recommandées et le NBA en a amorcé la mise en œuvre. Mentionnons que l'une des pistes préconise et la mise en œuvre d'une base de données centralisée sur les demandes d'IgIV et les résultats cliniques.

Par contre, le NBA publie déjà un rapport annuel sur l'utilisation des IgIV fondé sur ses propres données de distribution et d'achat de ces produits ainsi que sur les données du Australian Red Cross Blood Service concernant leur application à des indications cliniques [NBA, 2012b]. Ainsi, deux rapports ont été produits, l'un relatif à l'année 2009-2010 et l'autre concernant l'année 2010-2011.

2.1.2.3 Élaboration des critères de recours aux IgIV

La présente section décrit la démarche d'élaboration et de mise à jour des critères relatifs aux maladies et aux situations dans lesquelles le recours aux IgIV est approprié sur le plan clinique et conforme aux dispositions établies par l'accord national sur le sang.

2.1.2.3.1 Historique

Les premières lignes directrices sur le recours aux IgIV élaborées par la conférence des ministres australiens de la santé, le Australian Health Ministers' Conference (AHMC), devenu depuis le SCoH, ont été diffusées en 2000. En 2004, une démarche rigoureuse de révision a été mise en œuvre, comprenant une revue systématique de la littérature, la participation de cliniciens

[4] Les équivalents français (traduction libre) des noms de ces organismes sont les suivants : SCoH, le conseil permanent de la santé (SCoH) ; le conseil consultatif des ministres de la santé australiens (AHMAC) ; CETPC, le comité principal sur les questions cliniques, techniques et éthiques (CETPC) ; JBC, le comité intergouvernemental du sang (JBC) ; TGA, l'administration des produits thérapeutiques (TGA) ; le service australien du sang de la Croix-Rouge.

[5] Selon le bref document intitulé « Completion of the Review of the Authorisation and Clinical Governance Framework for IVIg » disponible à : http://www.blood.gov.au/immunoglobulin-ig-governance-program (consulté le 20 mai 2014).

experts en neurologie, en hématologie et en immunologie et la tenue d'un atelier de consultation. La version finale a été approuvée par le AHMC en décembre 2007.

Dans le contexte de l'implantation des nouveaux critères, le NBA s'est engagé dans une démarche de clarification en constituant un groupe consultatif en vue de résoudre les problèmes d'interprétation des critères. Ce processus a mené à des amendements concernant des indications spécifiques. Finalement, les résultats de ces révisions ont été publiés sur le site Web du NBA. Les points non résolus ainsi que de nouvelles indications possibles ont été reportés à la prochaine révision officielle.

En 2010, selon le mandat qui lui a été confié, le JBC a mis en branle la révision des critères en précisant les principes sous-jacents suivants :

- S'il existe des options thérapeutiques sûres, efficaces et abordables, elles sont préférées au traitement par IgIV.
- Il faut prescrire la plus faible dose d'IgIV pour la plus courte durée afin d'atteindre le résultat clinique désiré.
- La poursuite du traitement IgIV dépend des résultats cliniques obtenus.

L'objet de cette révision par le JBC était limité aux propositions qui lui étaient soumises à l'égard des quatre points suivants :

- changement de catégorie des maladies figurant dans la liste;
- modification de la liste des maladies déjà incluses;
- retrait de maladies déjà incluses;
- ajout de nouvelles maladies.

Un groupe de travail, le National IVIG Criteria Review Working Group (NICRWG), composé de représentants de secteurs cliniques et gouvernementaux ayant déjà participé à la révision initiale des critères en matière d'IgIV, a été mis sur pied afin de superviser le processus. La démarche comprenait les étapes suivantes : procédure officielle de soumission; examen des soumissions; procédure de revue systématique; élaboration des formulations révisées; procédure de consensus; consultation publique; finalisation et approbation. Tout au long du processus, des experts relevant d'autres spécialités médicales ont été consultés, selon les suggestions faites par les sociétés et les collèges concernés.

2.1.2.3.2 Considérations scientifiques et cliniques

L'examen des données probantes a été fait selon les méthodes établies par conseil national de la recherche en santé et médicale, le National Health and Medical Research Council (NHMRC). Les données évaluées comprenaient la documentation scientifique publiée sur l'efficacité et les risques des IgIV, les guides de pratique disponibles, qui faisaient état des questions thérapeutiques clés liées à leur utilisation, et les études qui comparaient le traitement par IgIV aux autres options thérapeutiques ou aux autres modes d'administration des Ig. Une échelle de preuve à 7 niveaux (1, 2a, 2b, 2c, 3, 4a et 4b) a servi à l'évaluation des données publiées; sa description est présentée dans la section A.2 de l'annexe A.

Chacune des maladies étudiées faisait l'objet d'une fiche exhaustive, qui comprenait les éléments suivants :

- *Indication de recours aux IgIV :* objectif précis visé par le traitement, une fois la maladie confirmée selon les paramètres diagnostiques proposés; il s'agit de prévenir ou de traiter une manifestation particulière de la maladie.
- *Critères d'admissibilité :* ils peuvent inclure la sélection des patients, des caractéristiques particulières de la maladie, la gravité de la maladie et l'information sur l'échec bien démontré des autres traitements disponibles; ces critères s'ajoutent aux critères diagnostiques.
- *Critères d'exclusion :* ils précisent les circonstances dans lesquelles on ne doit pas avoir recours au traitement par IgIV.
- *Critères de réexamen :* ils précisent les facteurs cliniques majeurs à considérer lorsque le progrès clinique du patient est évalué; ils comprennent les paramètres qui justifient la réponse au traitement et peuvent appuyer la décision :
  - de poursuivre ou de cesser le traitement par IgIV;
  - de modifier la dose ou la fréquence de l'administration.

La seconde révision a porté sur 97 maladies classées dans les quatre catégories suivantes :

- Maladies dans le traitement desquelles les IgIV ont un *rôle thérapeutique établi* (n = 12) : leur utilisation est appuyée par des données probantes de qualité acceptable et des opinions d'experts; dans certains cas, les IgIV constituent le mode thérapeutique à privilégier (en première intention) et peuvent représenter la seule option établie. La liste de ces maladies est présentée dans tableau 3.
- Maladies dans le traitement desquelles les IgIV ont un *rôle thérapeutique émergent* (n = 20) : leur utilisation chez des patients sélectionnés est appuyée par l'expérience clinique, bien que la qualité de la preuve pertinente soit variable. Dans le cas de plusieurs maladies, le recours aux IgIV ne se fait qu'en deuxième ou troisième intention, lorsque les traitements classiques s'avèrent inefficaces, deviennent intolérables ou sont contre-indiqués. La rareté de plusieurs de ces maladies fait en sorte que la preuve d'efficacité est souvent inégale et n'est pas concluante; d'autres sont plus fréquentes, mais les données probantes sont contradictoires, incertaines ou sont encore en développement puisque le recours aux IgIV est innovateur. Dans ces différents cas, des recherches additionnelles sont nécessaires. Le tableau 4 présente ce groupe de maladies.
- Maladies dont le traitement par IgIV dépend de *circonstances exceptionnelles* (n = 29) : le recours à ce type de traitement, inhabituel en raison de la disponibilité d'autres options thérapeutiques ou de l'absence d'efficacité dans la plupart des cas, peut être envisagé dans des situations, telles que des circonstances exceptionnelles, soit urgentes ou lorsque la survie à court terme du patient est menacée, soit la possibilité d'une morbidité importante, soit l'échec de toutes les autres options thérapeutiques ou lorsqu'elles sont contre-indiquées. La liste des maladies de ce groupe est présentée dans la section B.2 de l'annexe B.
- Maladies dont le traitement par IgIV n'est pas appuyé par les données probantes ou n'est pas un service assuré (n = 36) : l'absence d'efficacité est démontrée, sa preuve est insuffisante, ou partielle, mais les options thérapeutiques disponibles sont préférées (voir l'explication détaillée dans l'annexe B.2).

Tableau 3 Maladies dans le traitement desquelles les IgIV ont un rôle thérapeutique établi, Australie

MALADIE	SPÉCIALITÉ
Déficit immunitaire primaire (tous les types)	Im
Hémochromatose néonatale	H
Hypogammaglobulinémie acquise due à des affections hématologiques malignes	Im
Maladie de Kawasaki	N
Myasthénie grave	N
Myopathies inflammatoires	N
Neuropathie motrice multifocale	N
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique	N
Purpura thrompopénique idiopathique (auto-immun) chez les adultes	H
Syndrome de Guillain-Barré	N
Syndrome de l'homme raide	N
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	N

Abréviations : H : hématologie, Im : immunologie, N : neurologie
Source : NBA, 2012a (traduction libre).

Tableau 4 Maladies dans le traitement desquelles les IgIV ont un rôle thérapeutique émergent, Australie

MALADIE	SPÉCIALITÉ
Anémie hémolytique auto-immune	H
Déficit en anticorps spécifiques (tous les types, y compris les sous-classes d'IgG)	Im
Encéphalomyélite aiguë disséminée	N
Érythrodermie bulleuse associée à une épidermolyse – syndrome de Stevens-Johnson	D
Hypogammaglobulinémie secondaire (y compris le déficit immunitaire iatrogène)	Im
Neuropathie associée à une hyperglobulinémie monoclonale (à IgM)	N
Pemphigoïde bulleuse	D
Pemphigoïde cicatricielle	D
Pemphigus foliacé	D
Pemphigus vulgaire	D
Purpura post-transfusionnel	H
Purpura thrombopénique idiopathique (auto-immun) chez l'enfant	H
Sclérose en plaques	N

Syndrome de choc toxique	In
Syndrome d'Evans (anémie hémolytique auto-immune associée à une thrombopénie immune)	H
Syndrome hémophagocytaire	H
Syndrome opsomyoclonique	N
Thrombopénie par allo-immunisation fœtomaternelle ou néonatale	H
Transplantation rénale	T
Vascularite nécrosante systémique associée aux ANCA	R

Abréviations : ANCA : anticorps antineutrophiles cytoplasmiques, D : dermatologie, H : hématologie, Im : immunologie, In : infectiologie, N : neurologie, R : rhumatologie, T : transplantation

Source : NBA, 2012a (traduction libre).

2.1.2.4 Données sur l'utilisation effective d'IgIV

Un rapport sur l'utilisation d'IgIV, publié par le NBA en décembre 2012, présente des données évolutives et descriptives plus détaillées pour la dernière année (2010-2011) [NBA, 2012b]. Ce rapport ne traite pas des IgSC.

La croissance annuelle de la quantité d'IgIV distribuée de 2003-2004 à 2010-2011 a été de 11,6 % (9,95 % par habitant), bien qu'elle ait ralenti à 11,1 % (10,3 % par habitant) dans la dernière année. Le nombre de grammes (g) pour 1000 habitants en 2010-2011 a crû de 10,3 % comparativement à 10,5 % en 2009-2010. En 2010-2011, on a distribué 2 950 371 g d'IgIV et la facture totale (exception faite des coûts de prélèvement du plasma) s'est élevée à 185 M$ AU (équivalant à 227,8 M$ CA selon l'indice de parité du pouvoir d'achat[6]). Dans le total distribué, 86 % des IgIV avaient été produites en Australie et 14 % étaient importées.

Toujours en 2010-2011, la répartition de l'utilisation d'IgIV selon les catégories indique que 84,0 % concernaient des indications établies (contre 67,9 % en 2004-2005), 13,3 %, des indications émergentes (contre 27,2 % en 2004-2005), 2,6 % des indications impliquant un recours exceptionnel aux IgIV (contre 1,2 % en 2004-2005). Soulignons que seulement 0,1 % (2 574 g) concernent des indications relativement auxquelles l'absence d'efficacité est démontrée.

Ainsi que le montre le tableau 5, les indications relevant de la neurologie, de l'hématologie et de l'immunologie dominent largement l'utilisation d'IgIV en 2010-2011. De 2004-2005 à 2010-2011, la croissance annuelle de l'utilisation dans ces spécialités a été de 16,4 %, 13,0 % et 10,6 % respectivement, accompagnée d'un léger ralentissement dans les dernières années. Toutefois, la catégorie « mixte », qui impliquait plusieurs spécialités dans le traitement d'un patient, a beaucoup diminué, vraisemblablement au profit de la neurologie. Les indications spécifiques les plus fréquentes sont les mêmes que celles observées en Angleterre, sauf que s'y ajoutent les myopathies inflammatoires.

[6] Selon l'information accessible sur le site de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE), les parités du pouvoir d'achat (PPA) sont les taux de conversion monétaire qui permettent d'exprimer, dans une unité commune, les pouvoirs d'achat des différentes monnaies en éliminant les différences de niveaux de prix existant entre les pays. Ces taux sont établis par rapport au dollar étatsunien. Ce taux étant estimé, en 2010, à 1,506132 concernant le dollar australien ($ AU) et à 1,223272 concernant le dollar canadien ($ CA), la relation entre les deux est 1,231232 $ AU = 1 $ CA. Information disponible à : http://stats.oecd.org/Index.aspx?lang=fr&SubSessionId=cec3439e-7690-4efa-b7ff-5881d1674e28&themetreeid=15 (consulté le 15 avril 2014).

Tableau 5 Répartition de l'utilisation d'IgIV par spécialité et par indication, Australie, 2010-2011

SPÉCIALITÉ / INDICATION	PROPORTION DE L'UTILISATION TOTALE (g)*
SPÉCIALITÉ	
Neurologie	43,0 %
Hématologie	30,2 %
Immunologie	19,0 %
Mixte (plusieurs spécialités)	4,3 %
Transplantation (organe plein)	2,4 %
Dermatologie	1,1 %
INDICATION	
Déficits immunitaires secondaires	21,2 %
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique	20,1 %
Déficits immunitaires primaires	15,6 %
Myasthénie grave	6,4 %
Neuropathie motrice multifocale	5,8 %
Purpura thrombopénique idiopathique (adulte)	5,5 %
Myopathies inflammatoires	4,7 %
Syndrome de Guillain-Barré	3,4 %
TOTAL	100 % (2 981 170 g)

Abréviation : g : gramme

* Les données de répartition selon le nombre de patients ne sont pas présentées.

Source : NBA, 2012b (traduction libre).

2.1.3 Belgique

2.1.3.1 Contexte

Les autorités belges avaient observé la consommation croissante de produits qui résultent du fractionnement du plasma sanguin afin de traiter certaines maladies graves, dont les immunodéficiences et l'hémophilie, alors que leur approvisionnement était sujet à des limites [Léonard *et al.*, 2009]. Ce déséquilibre pouvait entraîner des conséquences graves pour certains patients, chez lesquels l'accès à ces produits, notamment les Ig, est essentiel. Les autorités ont donc demandé au Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) d'examiner la question de « l'autosuffisance de la Belgique en plasma et dérivés stables du plasma et des précautions à prendre pour réduire au maximum le risque de pénurie ». La recherche s'est concentrée justement sur les Ig, « le dérivé plasmatique le plus déterminant de la demande » (62 % du total des dérivés stables en 2006), et sur les indications relativement auxquelles ces produits ont une efficacité démontrée. Le KCE a aussi examiné l'expérience d'autres pays dans la consommation d'Ig et des indications expliquant leur utilisation.

2.1.3.2 Cadre administratif

La collecte du sang et du plasma est confiée en totalité à la Croix Rouge et à quelques petits centres indépendants. Le plasma collecté est vendu au Département Central de Fractionnement de la Croix-Rouge scrl (C.A.F.-D.C.F. cvba scrl), l'entreprise unique qui effectue ce fractionnement.

Au moment où le KCE réalisait son évaluation, il n'y avait aucune recommandation officielle concernant le recours aux IgIV, mais un guide de pratique était en cours d'élaboration. Les seules sources guidant l'utilisation était la liste des indications autorisées concernant chacun des 5 produits commerciaux d'Ig mis sur le marché et la liste des 13 indications couvertes par l'assurance maladie et des critères de remboursement de chacune, selon ce qu'énonce la loi. L'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI), l'organisme qui organise, gère et contrôle l'assurance obligatoire, a réduit, à partir du 1er avril 2014, le nombre d'indications de recours aux IgIV admissibles à un remboursement à 10 seulement[7], conformément à l'arrêté ministériel du 17 décembre 2013[8]. Cet arrêté précisait aussi le contenu des formulaires devant être signés par le médecin spécialiste et destinés au pharmacien hospitalier aux fins de facturation. En 2008, les prescripteurs de 92 % des ordonnances d'Ig étaient de 4 spécialités médicales (médecine interne, neurologie, pneumologie et pédiatrie). Toutefois, l'analyse montrait une grande hétérogénéité dans les hôpitaux belges, notamment en pneumologie.

Le rapport du KCE recommandait, concernant la consommation de dérivés stables du plasma, d'élaborer des lignes directrices afin de guider la prescription d'Ig et des autres options thérapeutiques (la démarche était déjà en cours) et de réserver la prescription d'Ig et son suivi à des spécialistes et à des centres de référence pour le traitement de longue durée. En outre, il était recommandé d'améliorer le suivi de la prescription par l'établissement, par exemple d'un registre ou d'une base de données des patients recevant un traitement par Ig de longue durée, et par le retour d'information aux prescripteurs accompagnée d'une démarche d'étalonnage.

2.1.3.3 Élaboration des critères du recours aux IgIV

2.1.3.3.1 Historique

En 2010, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) publiait ses recommandations en matière d'indications concernant l'administration des Ig [CSS, 2010]. Il répondait ainsi à la demande d'avis de l'administrateur général de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. La demande accrue d'IgIV, leur coût de production élevé, la variation de leur approvisionnement et le besoin de préciser les critères de leur utilisation optimale, en tenant compte de la nécessité de ce traitement chez certains patients, étaient les facteurs à l'origine de la demande d'avis. En conséquence, l'objectif explicite était d'examiner si les indications de recours aux Ig pouvaient être hiérarchisées de façon rationnelle « afin de pouvoir faire des choix judicieux dans des situations de pénurie chronique ».

En vue d'atteindre l'objectif, le CSS a organisé une conférence d'experts, tenue le 9 mai 2008 à Bruxelles. Celle-ci a permis de faire le point sur l'état des connaissances en matière d'utilisation des Ig et sur les autres options thérapeutiques. Dans ses recommandations générales, le CSS insistait, compte tenu d'un nombre insuffisant d'essais cliniques aléatoires (ECA), sur la nécessité

[7] Selon le communiqué « Immunoglobulines polyvalentes pour administration par voie intraveineuse et sous-cutanée – changements à partir du 1/1/2014 » diffusé par l'INAMI et disponible à : http://www.inami.be/drug/fr/drugs/groups/immunoglobulines/index.htm.
[8] Arrêté ministériel du 17 décembre 2013. Moniteur Belge du 19 décembre 2013. Ed. 2, pages 100351-100479. Disponible à : http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/summary.pl.

d'échanges sur les « indications orphelines » avec des experts cliniques. Les autres options thérapeutiques devaient toujours être considérées dans la décision d'avoir recours aux Ig. Dans des indications choisies, les IgSC peuvent remplacer les IgIV. Enfin, le CSS recommandait de revoir les indications concernant le recours aux Ig au moins tous les cinq ans.

2.1.3.3.2 Considérations scientifiques et cliniques

On trouve peu d'information disponible sur la méthodologie utilisée dans l'élaboration des recommandations du CSS. En bref, elles sont fondées sur une revue systématique des directives d'utilisation des Ig, elles-mêmes fondées sur les meilleures preuves disponibles et enrichies de l'opinion des experts. Cette évaluation des connaissances s'est poursuivie lors de la conférence d'experts et des discussions qui les suivaient immédiatement ou durant le débat de clôture. Un groupe de travail « Sang et dérivés sanguins » du CSS a validé les recommandations élaborées par ce groupe d'experts dans le but d'harmoniser les pratiques d'utilisation des Ig dans les hôpitaux belges. Le document final passe en revue les données disponibles et formule des recommandations sur leur utilisation clinique. Le tableau 6 présente le résultat de cette démarche.

Tableau 6 Résumé des recommandations concernant les indications établies de recours à un traitement par Ig, Belgique

AFFECTION	DURÉE DU TRAITEMENT		REMBOURSÉ PAR INAMI
	COURTE DURÉE	LONGUE DURÉE	
IMMUNOLOGIE			
Déficit immunitaire primaire (congénital, tous les types)	🔴 Parfois	🔴 Oui	√
Maladie de Kawasaki (*rhumatologie pédiatrique*)	🔴 Oui	Non	√
HÉMATOLOGIE			
Érythroblastopénie due à une infection par parvovirus B19	🔵 Parfois	Non	
Maladie de von Willebrand acquise	🔵 Parfois	Non	
Maladie hémolytique du nouveau-né (ictère hémolytique allo-immun) (*pédiatrie*)	🔵 Parfois	Non	
Purpura post-transfusionnel	🔴 Oui	Non	
Thrombopénie allo-immune fœtale (traitement administré à la mère)	🔴 Oui	Non	
Thrombopénie allo-immune néonatale (traitement administré au nouveau-né)	🔵 Parfois	Non	
Thrombopénie immune – adulte (PTI)	🔴 Parfois	Non	√
Thrombopénie immune – enfant (< 16 ans) (PTI)	🔴 Parfois	Non	√ (*idem*)
HÉMATO-ONCOLOGIE			
Déficit secondaire dû à une hémopathie maligne	🔵 Parfois	🔵 Parfois	
Leucémie lymphoïde chronique	Non	🔵 Parfois	√
Myélome multiple	Non	🔵 Parfois	√ (*idem*)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (taux bas d'IgG sériques) (*transplantation*)	🔵 Parfois	🔵 Parfois	√

AFFECTION	DURÉE DU TRAITEMENT		REMBOURSÉ PAR INAMI
	COURTE DURÉE	LONGUE DURÉE	
NEUROLOGIE			
Myasthénie grave	● Parfois	● Parfois	
Neuropathie motrice multifocale	● Parfois	● Parfois	√
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique	● Parfois	● Parfois	√
Sclérose en plaques	● Parfois	Non	
Syndrome de Guillain-Barré	● Parfois	Non	√
DERMATOLOGIE ET RHUMATOLOGIE			
Dermatomyosite – adulte	● Parfois	● Parfois	
Dermatomyosite juvénile	● Parfois	● Parfois	

● (rouge) : prioritaire : risque vital en cas d'absence de traitement

● (bleu) : modéré : risque modéré compte tenu de la disponibilité d'autres traitements

Adapté de : CSS, 2010.

Dans le tableau qui précède, deux indications couvertes par l'INAMI, soit les syndromes d'immunodéficience acquise (agammaglobulinémie ou hypogammaglobulinémie) et le syndrome du choc toxique d'origine streptococcique, ne figurent pas. Dans le premier cas, le déficit en anticorps doit avoir mené à une infection mettant la vie du patient en danger ou à des infections récurrentes ayant nécessité une antibiothérapie. Dans le deuxième cas, il s'agit d'infections envahissantes et graves ou aiguës par des streptocoques du groupe A pour lesquelles les autres traitements ont échoué. Le document du CSS mentionne 20 autres indications concernant lesquelles le recours aux Ig est jugé incertain (voir l'annexe B) [CSS, 2010]. Concernant toute autre affection qui n'est pas explicitement mentionnée, le recours aux Ig n'est pas recommandé, faute de données probantes appuyant leur efficacité.

2.1.3.4 Données sur l'utilisation effective d'Ig

Le rapport du KCE donne quelques renseignements sur l'utilisation d'Ig de 2004 à 2008 [Léonard *et al.*, 2009]. Les données de 2004 à 2007 provenaient de l'INAMI et celles de 2008, d'une enquête réalisée auprès des pharmaciens d'hôpitaux belges. L'utilisation totale est estimée à 919 672 g en 2008, ce qui représente une augmentation d'environ 5 % par année. La répartition par spécialité que présente le tableau 7 est difficilement comparable à celle des autres pays.

Une étude a publié les résultats de l'analyse des données d'utilisation d'IgIV tirées d'une base de données médicohospitalières créée par la firme de conseil pharmaceutique IMS Health [Simoens, 2011]. Le tableau 7 présente la répartition du nombre total de patients par indication et la valeur remboursement en distinguant les indications autorisées, c'est-à-dire précisées dans l'autorisation de mise en marché (AMM) des Ig, de celles qui ne le sont pas (« non-conformes ». Bien que ces résultats reposent sur un échantillon de 47 hôpitaux belges et d'environ 10 000 patients et comportent d'autres limites, ils justifient la préoccupation quant à l'utilisation dans des indications qui ne sont pas officiellement autorisées.

Tableau 7 Répartition de l'utilisation d'Ig par spécialité et par indication, Belgique

SPÉCIALITÉ / INDICATION	PROPORTION DU NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	PROPORTION DE L'UTILISATION TOTALE
SPÉCIALITÉ (2008)		**(selon le nombre de g)**
Médecine interne	n. m.	46,3 %
Neurologie et neuropsychiatrie	n. m.	23,4 %
Pneumologie	n. m.	16,3 %
Pédiatrie	n. m.	5,9 %
Soins intensifs	n. m.	2,5 %
Rhumatologie	n. m.	2,1 %
Autres spécialités	n. m.	3,5 %
Total	n. m.	100 % (919 672 g)
INDICATION (2007)		**(selon la valeur du remboursement en euros)**
Déficits immunitaires primaires	23,8 %	23,2 %
Déficits immunitaires secondaires	14,4 %	11,3 %
Greffe de moelle osseuse	1,1 %	0,7 %
Maladies neurologiques chroniques (p. ex. : PIDC, neuropathie motrice multifocale ou autre périphérique, syndrome de Guillain-Barré)	7,8 %	16,0 %
Maladie de Kawasaki	1,1 %	0,4 %
Purpura thrombopénique idiopathique aigu	5,5 %	7,1 %
SIDA	0,1 %	0,2 %
Indications « non conformes »	46,1 %	41,2 %
Total	100 % (9 629 p.)	100 % (33 495 328 €)

Abréviations : g : grammes; n. m. : non mentionné; p. : patients

Source : Léonard *et al.*, 2009; Simoens, 2011 (traduction libre).

Aucune donnée récente sur l'utilisation d'Ig après la publication des recommandations du CSS n'a été publiée.

2.1.4 France

2.1.4.1 Contexte

L'autosuffisance en produits sanguins a toujours été une préoccupation importante en France. Cet objectif est soumis à trois exigences, soit l'exigence de sécurité renforcée après la crise du sang contaminé des années 1980 et du début des années 1990, l'exigence éthique associée au don de sang (volontaire), et l'exigence du respect du cadre communautaire, inscrit dans le régime des AMM [Aballea *et al.*, 2010]. Par contre, le niveau de collecte du sang reste relativement bas en regard de celui d'autres pays européens et insuffisant pour répondre à la

demande croissante de médicaments dérivés du plasma sanguin, dont les Ig. En effet, la France, comme de nombreux autres pays, a vu son utilisation d'Ig augmenter de façon importante, soit de 10,2 % en moyenne de 1997 à 2008, malgré quelques périodes ponctuelles de tension, sans toutefois aller jusqu'à une situation de pénurie.

La tension s'étant intensifiée en 2007 et 2008, le ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports a mis en place un comité national de pilotage de surveillance des approvisionnements et de gestion des situations de tension, dont le secrétariat était assuré par l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (AFSSAPS)[9]. Dans la circulaire ministérielle faisant état de la mise en place de ce comité, il est également fait mention de la hiérarchisation des indications de recours aux IgIV dans le régime des AMM et des indications hors AMM. Dans ce dernier cas, il convenait de se référer aux référentiels de bon usage et aux documents de l'AFSSAPS. En 2010, l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) a mis sur pied une mission en vue d'examiner les conditions de l'autosuffisance des produits sanguins sur le marché français. L'un des éléments examinés par cette mission était l'exigence de justification des prescriptions.

Les conclusions de cette étude insistent sur le renforcement de l'évaluation et du contrôle du bon usage des Ig, précisant par ailleurs que les outils de suivi et de la régulation de la prescription ont été élaborés depuis plus de 20 ans.

2.1.4.2 Cadre administratif

Tout médicament dérivé du plasma sanguin utilisé en France doit bénéficier d'une AMM, accordée par la Commission européenne, suivant l'avis de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) ou l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Le 1er mai 2012, l'ANSM a remplacé l'AFSSAPS et a été dotée de responsabilités et de missions nouvelles. En France, 6 spécialités d'IgIV et 2 spécialités d'igSC sont commercialisées (état de la situation au 18 septembre 2013). Depuis 2003, l'ANSM suit régulièrement l'évolution de la disponibilité des Ig humaines polyvalentes sur le marché français, notamment quant à l'introduction, à la réduction d'approvisionnement ou au retrait de spécialités d'Ig, à l'augmentation constante de l'utilisation de ces produits et à des situations observées ou appréhendées de tension sur leur approvisionnement.

La Haute Autorité de Santé (HAS) évalue les médicaments, dont les Ig, ayant obtenu une AMM et dont les fabricants souhaitent l'inscription sur la liste des médicaments remboursables. La HAS produit des avis qui statuent sur le service médical rendu (SMR) de ces médicaments ainsi que sur l'amélioration du SMR par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Dans certains cas, la HAS produit une fiche de « bon usage du médicament ». La HAS, l'Institut National du Cancer (INCa), en raison de son rôle concernant les médicaments anticancéreux, et l'ANSM utilisent une méthodologie commune d'élaboration des protocoles thérapeutiques hors GHS (groupes homogènes de séjour, qui font l'objet d'un financement à l'activité) relatifs à des situations temporairement acceptables d'usage des Ig hors AMM[10].

Les Observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT) sont des structures d'appui et d'expertise sur le bon usage des médicaments et des

[9] Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. Circulaire du DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS n° 2008-92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines humaines normales et à la gestion des situations de tension. Disponible à : http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2008/08-04/ste_20080004_0100_0112.pdf (consulté le 3 avril 2014).

[10] Le document conjoint de l'AFSSAPS, la HAS et l'INCa a été élaboré en 2007. Il est disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/methodologie_generale_delaboration_des_protocoles_therapeutiques__hors-ghs_.pdf (consulté le 3 avril 2014).

dispositifs médicaux dans les établissements de santé et les agences régionales de santé (ARS). Les OMEDIT ont aussi pour mandat de suivre et d'analyser les pratiques de prescription à l'échelle régionale ou interrégionale et, le cas échéant, par établissement. Cette fonction implique une comparaison des données recueillies avec les référentiels de bon usage établis par les organismes nationaux.

2.1.4.3 Élaboration des critères de bon usage des IgIV

2.1.4.3.1 Historique

Le besoin d'encadrer la prescription des Ig s'est manifesté dès le début des années 1990, notamment en raison du dérapage des dépenses liées à l'utilisation hors AMM, d'autant plus qu'à l'époque, un tiers seulement de leur usage reposait sur des ECA [Juillard-Condat, 2011]. L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) a souhaité, dès 1991, mettre en place une politique de bon usage de Ig et a confié à une instance de conseil interne, le CEDIT (Comité d'évaluation des innovations technologiques), l'élaboration d'un référentiel par un comité d'experts [Aballea *et al*., 2010]. Le dispositif mis en place incluait un suivi de l'utilisation d'Ig et un accompagnement des prescripteurs. Cette initiative a été reprise dans d'autres régions de la France. En 2007, le Secrétariat de la juste prescription de l'AP-HP a poursuivi ces travaux. En 2009, l'AFSSAPS, devenue l'ANSM, a pris la relève à l'échelle nationale, en collaboration avec la HAS et l'INCa, en préparant le référentiel de bon usage national sur les Ig humaines normales intraveineuses. Depuis 2009, l'ANSM a pris à son compte la proposition d'une hiérarchisation des indications de recours aux IgIV « en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français », qu'elle met à jour chaque année.

2.1.4.3.2 Considérations scientifiques et cliniques

La méthodologie générale d'élaboration des protocoles thérapeutiques comprend les quatre phases suivantes :

1. *Ciblage des situations à évaluer* : interrogation des experts du groupe sur les indications de recours au produit concerné à évaluer, interrogation de l'ANSM et de la HAS, recherche documentaire, interrogation des ARH et des organismes ou des groupes professionnels sur les protocoles déjà élaborés, interrogation des firmes sur les données scientifiques hors AMM ou hors LPP (liste des produits et des prestations remboursables par l'Assurance Maladie), le cas échéant, une interrogation des associations de patients.
2. *Analyse critique de la littérature* : cette analyse suit les principes présentés dans un guide produit en 2000 par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), le prédécesseur de la HAS. Le résultat de cette phase est la classification des indications dans l'une des quatre catégories d'acceptabilité scientifique, définies ci-dessous.
3. *Qualification par un groupe d'experts et validation institutionnelle des conclusions et des situations* : le groupe d'experts doit, dans la mesure du possible, représenter plusieurs disciplines et professions; chacune des trois institutions concernées (ANSM, HAS et INCa) appliquera sa propre procédure interne de validation, avant d'en arriver au document conjoint final.
4. *Actualisation* : toute situation ou indication qualifiée de « scientifiquement acceptable » l'est pour une durée maximale de 4 ans, période durant laquelle les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) sont réévalués, en réaction par exemple à des données de vigilance ou de nouvelles données scientifiques.

La section A.3 de l'annexe A présente, de façon détaillée, la grille utilisée dans l'analyse critique de la littérature afin d'établir le niveau de preuve et la force des recommandations. Les indications déjà couvertes par l'AMM et la LPP ne sont pas réévaluées, sauf dans le cas de nouvelles situations thérapeutiques.

La définition des situations scientifiquement acceptables prend en compte les différents comparateurs possibles, le rapport bénéfice/risque, la possibilité d'appliquer les résultats expérimentaux à la pratique, et l'applicabilité de l'intervention dans la pratique française. Les quatre situations sont définies selon les critères suivants :

1. Indications couvertes par l'AMM et la LPP
2. Situations temporairement acceptables : le rapport bénéfice/risque est jugé acceptable selon la preuve scientifique examinée et un accord professionnel (consensus officialisé). La preuve d'efficacité est étayée par des études de bonne qualité, la référence étant l'ECA (niveau de preuve 1), mais elle peut être adaptée selon des situations particulières (pédiatrie, situation rare, absence d'option thérapeutique). Les études doivent avoir été publiées dans des revues ayant un comité de lecture. Ces indications font l'objet d'un PTT.
3. Situations non acceptables : l'absence d'efficacité est démontrée dans la littérature; le danger de l'usage est démontré; le rapport bénéfice/risque est jugé « non acceptable » ou « défavorable »; les résultats des études ne sont pas applicables à la pratique française.
4. Situations hors AMM relativement auxquelles l'insuffisance des données a empêché d'évaluer le rapport bénéfice/risque ou situations hors LPP relativement auxquelles l'insuffisance de données a empêché d'élaborer un protocole thérapeutique temporaire.

Par ailleurs, l'ANSM peut encadrer des prescriptions qui ne sont pas conformes à l'AMM s'il existe un besoin thérapeutique qui n'est pas couvert et qu'elle estime que le rapport bénéfice/risque d'un médicament est favorable. Dans ce contexte, elle élabore des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), dont la validité ne peut excéder trois ans.

Une hiérarchisation, constituée des trois catégories décrites ci-dessous, est également appliquée aux indications afin de permettre aux prescripteurs de rationaliser l'utilisation des IgIV et de garantir un accès constant et contrôlé à ces traitements.

1. Indications prioritaires
2. Indications à réserver aux urgences vitales ou en cas d'échec des options thérapeutiques
3. Indications non prioritaires pouvant attendre la fin d'une pénurie, le cas échéant

Le tableau 8 illustre cette hiérarchisation, qui s'applique aux situations I et II :

Cette dernière mise à jour de la hiérarchisation des indications de recours aux IgIV proposée par l'ANSM[11] a été diffusée en septembre 2013. La liste complète des affections de chacun des groupes I à IV, présentée dans l'annexe B, a été rédigée à partir d'un article publié en 2012 dans le Bulletin de l'Académie nationale de médecine [Magy, 2012] et sur le site de l'Agence Régionale de Santé Rhône-Alpes[12], qui ajoutent trois affections spécifiques dans le groupe IV (situations hors AMM et insuffisance de données).

[11] Selon le document « Actualisation de la proposition de hiérarchisation des indications en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français », disponible sur le site Web de l'ANSM à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/40ea42e83a07a803b2e3def4274d1e66.pdf (consulté le 3 avril 2014).
[12] OMEDIT Rhône-Alpes. Référentiel de bon usage Afssaps (mise à jour septembre 2013). Immunoglobulines humaines normales IV et SC. Disponible à : https://www.sante-ra.fr/IGIV.htm (consulté le 16 avril 2014)

Tableau 8 Hiérarchisation des indications reconnues des IgIV couvertes par l'AMM ou hors AMM

INDICATIONS	SITUATIONS DE L'AMM	SITUATIONS HORS AMM
1) INDICATIONS PRIORITAIRES		
Déficits immunitaires primaires avec défaut de production d'anticorps	√	
Maladie de Kawasaki	√	
Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral	√	
Syndrome de Guillain-Barré de l'enfant	√	
Érythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B19 chez les patients immunocompromis (projet de RTU en cours)		√
Maladie de Willebrand acquise (avec syndrome hémorragique)		√
Prophylaxie des sujets à risque, après exposition à un cas de rougeole		√
2) INDICATIONS À RÉSERVER AUX URGENCES VITALES OU EN CAS D'ÉCHEC DES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES		
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps, associée à des infections	√	
Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH	√	
Myélome et leucémie lymphoïde chronique avec défaut secondaire de production d'anticorps, associés à des infections à répétition	√	
Neuropathies motrices multifocales	√	
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	√	
Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte	√	
Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte	√	
Dermatomyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunodépresseurs		√
Myasthénie aiguë dans les phases de poussée		√
Myosites à inclusions avec dysphagie grave		√
Polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunodépresseurs		√
Prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale chez des patients immunisés ou l'ayant été		√
Syndrome catastrophique des antiphospholipides, en cas d'échec du traitement normal		√
Syndrome de l'homme raide réfractaire au traitement ou peu contrôlé		√
Syndrome de Miller-Fisher		√
Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale		√
Vascularites systémiques associées aux ANCA, en cas de rechute ou de résistance au traitement		√

INDICATIONS	SITUATIONS DE L'AMM	SITUATIONS HORS AMM
3) INDICATIONS NON PRIORITAIRES		
Choriorétinopathie type « birdshot »	√	
Désimmunisation des patients en attente de greffe rénale		√
Maladie de Willebrand acquise (sans syndrome hémorragique)		√
Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou oculaire		√
Pemphigus en 3e intention		√
Syndrome de Lambert-Eaton		√

Source : ANSM, 2013 (voir la note 11).

2.1.4.4 Données sur l'utilisation effective d'IgIV

Les statistiques les plus récentes, qui ont été publiées en 2010, sont limitées et concernent surtout l'AP-HP [Aballea *et al.*, 2010]. Les 7 principales indications de recours aux IgIV sont les suivantes : PIDC (18,0 %), déficits immunitaires secondaires (16,3 %), déficits immunitaires primitifs (10,4 %), dermatomyosite corticorésistante (8,2 %), neuropathie motrice multifocale (8,0 %), traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale (8,0 %) et PTI (7,1 %). Selon l'information présentée, on peut estimer que les indications en neurologie comptent pour environ 44 % de l'utilisation totale. La répartition des ordonnances, en pourcentage, des différentes catégories de situations en 2008 est la suivante : groupe I (AMM) : 77 %; groupe II (temporairement acceptable) : 17 %; groupe III (non acceptable) : 0,8 %; groupe IV (hors groupe : insuffisance de données) : 5,5 %. Ces résultats témoignent des avantages des référentiels sur le bon usage des Ig. Par ailleurs, rappelons que l'utilisation des Ig a augmenté de 10,2 % par année, de 1997 à 2008.

2.1.5 Canada

2.1.5.1 Élaboration des lignes directrices canadiennes

2.1.5.1.1 Contexte

Le Comité consultatif national (CCN) sur le sang et les produits sanguins est responsable de l'élaboration des lignes directrices canadiennes sur le recours aux IgIV. Le CCN a le mandat de produire un avis sur la gestion de l'utilisation du sang et des produits sanguins et sur la pratique de la médecine transfusionnelle, qu'il réalise en collaboration avec les ministres responsables de la santé des provinces et des territoires et la Société canadienne du sang (SCS), ces derniers étant aussi les destinataires de ces avis. Les lignes directrices sur le recours aux IgIV ont une influence majeure sur l'élaboration et la mise en œuvre des guides d'utilisation par les administrations provinciales. À ce jour, le CCN et la SCS ont élaboré quatre ensembles de lignes directrices sur les thèmes suivants : affections neurologiques, affections hématologiques, déficits immunitaires primaires et transplantation d'organe plein.

Le besoin de lignes directrices canadiennes sur le recours aux IgIV s'est manifesté de plus en plus au cours des années 1990 en raison de leur coût croissant, de situations possibles de pénurie et de l'augmentation d'utilisations « non conformes » de ces produits [Feasby *et al.*, 2007]. Voilà pourquoi la SCS a organisé une conférence de consensus à Toronto, en octobre 2000, afin

d'aborder les questions de hiérarchisation des priorités et d'optimisation de la pratique. Cette initiative a incité les provinces à instaurer des programmes de gestion de l'utilisation des IgIV, dont la Colombie-Britannique en 2002, les provinces de l'Atlantique en 2003, le Québec en 2005 et l'Ontario en 2007.

Il appartient à Santé Canada d'autoriser la commercialisation, sur son territoire, de tout médicament, dont les Ig humaines, après en avoir évalué l'efficacité, l'innocuité et la qualité. Dans sa présentation du produit, le fabricant d'un médicament doit préciser les indications et les contre-indications de son utilisation, fondées sur une preuve scientifique. Présentement, 9 préparations d'Ig sont approuvées et elles correspondent, dans l'ensemble, aux indications suivantes : déficits immunitaires primaires, déficits immunitaires secondaires (greffe de moelle osseuse allogénique, infection par le VIH chez l'enfant, leucémie lymphoïde chronique de type B), neuropathie motrice multifocale, polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, purpura thrombopénique idiopathique et syndrome de Guillain-Barré[13]. Comme il a été mentionné, le problème de demande croissante d'IgIV est lié au fait qu'en bonne partie, leur utilisation concerne des situations cliniques ou des indications dans lesquelles elle n'est pas autorisée. Comme la responsabilité de la gestion des services et des produits de santé relève du gouvernement de chaque province, il leur incombe de concevoir et d'implanter des politiques et des mesures visant à contrôler l'utilisation des IgIV sur leur territoire respectif.

2.1.5.1.2 Considérations scientifiques et cliniques

Le CCN a choisi, pour méthode d'élaboration des lignes directrices, le recours à un groupe d'experts formé essentiellement de cliniciens, de membres du CCN et de spécialistes de la méthodologie. Ce groupe d'experts devait faire l'analyse des données probantes sur chacune des indications étudiées, en apprécier la qualité et formuler des recommandations de pratique. Ces recommandations précisaient les critères de sélection des patients ainsi que des propositions sur le dosage, la posologie et la durée du traitement.

Dans les deux premiers guides portant respectivement sur les affections neurologiques (n = 22) et sur les affections hématologiques (n = 18), une échelle de preuve élaborée par le National Health Service Centre for Evidence Based Medicine[14] en Angleterre [Feasby *et al.*, 2007] a permis d'analyser et de qualifier les données issues de revues systématiques déjà publiées. Aucun degré de force n'était attribué aux recommandations. Dans les deux autres documents, portant sur les déficits immunitaires primaires et la transplantation d'organe plein, une recherche systématique de la littérature a permis de repérer les articles pertinents. Le niveau de preuve et la force des recommandations ont été adaptés de ceux élaborés (ils ont été modifiés en 2011) par le Groupe d'étude canadien sur les soins préventifs[15]. Avant que les documents ne soient finalisés, ils ont été soumis à une révision externe afin de valider la pertinence des lignes directrices et des recommandations.

[13] Information disponible sur le site Web de Santé Canada à : http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=fra (consulté le 25 juin 2014).
[14] Ce centre de la médicine fondée sur les données probantes est hébergé par le Nuffield Department of Primary Care Health Sciences (University of Oxford), en Angleterre.
[15] Ce groupe est un comité indépendant créé et appuyé par l'Agence de la santé publique du Canada.

2.1.6 Colombie-Britannique

2.1.6.1 Contexte

Face à la problématique du recours aux IgIV déjà abordée par la SCS et ayant cours aussi dans la province, le groupe consultatif provincial sur les questions relatives au sang, le BC Blood Issues Advisory Group (BIAG), a proposé, en janvier 2001, qu'un mécanisme provincial soit mis en place en vue d'administrer l'utilisation des IgIV [BC PBCO, 2002]. Cette initiative impliquait l'élaboration de lignes directrices sur l'utilisation appropriée des IgIV, la formation des médecins sur ces lignes directrices et un mécanisme de révision afin de suivre et de réglementer l'utilisation « non conforme » et non validée des IgIV. En conséquence, une conférence de consensus a été tenue à Vancouver en juin 2001 et les médecins participants ont convenu de se constituer eux-mêmes en groupe de travail sur la gestion de l'utilisation des IgIV. Leur mandat visait principalement à promouvoir des protocoles thérapeutiques de recours aux IgIV fondés sur les données probantes et à établir un processus favorisant la réussite de l'implantation et de l'évaluation du programme. Leur intention était d'aller au-delà d'un guide des meilleures pratiques, en optant pour une approche ferme et proactive, prévoyant que les demandes d'IgIV visant des indications associées à une faible efficacité exigeraient une évaluation et une approbation au cas par cas par les pairs.

Le groupe de travail s'est progressivement élargi afin de définir une classification des indications et de s'assurer que le cadre médical était à jour. L'organisme responsable de la coordination de la gestion du sang et des produits sanguins, le BC Provincial Blood Coordinating Office[16] (BC PBCO), au nom du ministère des Services de santé, a pris la relève afin de procéder à des consultations auprès des parties prenantes concernées. En octobre 2001, le BIAG approuvait la proposition. Enfin, en avril 2002, après une phase pilote de quelques mois auprès de plusieurs grands hôpitaux, le programme a été étendu à l'ensemble de la province. Le groupe de travail a aussi convenu de se réunir régulièrement afin d'évaluer la mise en œuvre du programme et de s'assurer que la classification des indications suit l'évolution des connaissances médicales. Parmi les réalisations subséquentes mentionnées sur le site Web du BC PBCO[17], il y a lieu de mentionner d'abord la mise sur pied d'un groupe de travail en neurologie neuromusculaire afin de définir plus précisément la pratique dans ce domaine en raison de la croissance importante des indications dans cette spécialité. Il en est de même pour les indications en rhumatologie, ce qui a mené à l'implantation d'un projet pilote de service de consultation clinique afin de soutenir la pratique médicale dans cette spécialité. Enfin, des revues systématiques spécifiques de recours aux IgIV ont été effectuées concernant les maladies suivantes : pemphigus et pemphigoïdes (2006), granulomatose de Wegener (2007), déficits immunitaires primaires (2007) et dermatomyosite (2008).

2.1.6.2 Cadre administratif

Le programme de gestion de l'utilisation des IgIV est administré par le BC PBCO et poursuit les objectifs suivants [BC PBCO, 2002] :

- Accroître la responsabilité des médecins à l'égard du recours aux IgIV.
- Réduire l'utilisation inappropriée des IgIV.
- Faciliter le suivi de l'utilisation des IgIV en Colombie-Britannique.

[16] Le BC PBCO est un programme de l'autorité provinciale des services de santé, le Provincial Health Services Authority (PHSA).
[17] Information disponible sur le site Web du BC PBCO à : http://www.pbco.ca/index.php/programs/ivig-provincial-program/72-resources-ivig.

- Rapporter aux médecins l'information sur l'utilisation des IgIV.

L'élaboration et l'application du programme sont fondées sur les principes suivants :

1. La gestion de l'utilisation des IgIV est effectuée en partenariat par la communauté médicale, l'organisme responsable de l'approvisionnement en sang et le gouvernement.
2. L'utilisation des IgIV doit être appuyée et validée par les données probantes disponibles sur l'efficacité thérapeutique du médicament sanguin.
3. L'administration d'IgIV ne peut être refusée à aucun patient lorsqu'il y a une preuve d'efficacité et d'innocuité.
4. Lorsque la preuve n'est pas concluante, le recours aux IgIV ne peut se faire que si des conditions préalables sont respectées.
5. Lorsqu'il n'y a pas de preuve convaincante d'un effet bénéfique, le recours aux IgIV ne peut se faire que dans le cadre d'un protocole de recherche prévoyant la collecte d'information sur l'évolution clinique et les résultats et leur revue par des pairs.
6. En cas de pénurie, l'utilisation des IgIV est réservée aux patients souffrant de maladies dans le traitement desquelles l'efficacité du traitement par IgIV a été démontrée ou, lorsque la preuve d'efficacité n'est pas concluante, lorsque le pronostic à court terme indique une urgence vitale.
7. La recherche sur les utilisations appropriées des IgIV est encouragée.
8. L'utilisation d'IgIV est étroitement suivie.
9. Les données publiées sur le recours aux IgIV sont régulièrement examinées par les cliniciens et les décideurs.

Lorsque le recours aux IgIV est prescrit par un médecin, celui-ci doit utiliser le formulaire officiel de demande sur lequel figurent les indications approuvées. Il doit également suivre les directives intra-établissement de toute politique relative aux IgIV. Si les IgIV sont requises dans une autre indication, le centre provincial sur les IgIV doit être contacté et celui-ci accordera ou non l'autorisation, après l'évaluation de la demande par un médecin spécialiste. De plus, cette évaluation doit être répétée trois mois plus tard et ensuite, au moins six mois plus tard dans le cas de maladies neuromusculaires relativement auxquelles le recours aux IgIV n'est pas approuvé, compte tenu de l'information fournie dans un questionnaire sur les résultats cliniques obtenus.

Le processus de demande d'IgIV est centralisé et se fait dans un module du registre central des transfusions de la Colombie-Britannique réservé à cette fin, hébergé sur le site Web du BC PBCO[18]. Des notes sont ajoutées par le médecin traitant sur les résultats cliniques. Le centre d'IgIV du BC PBCO analyse les données d'utilisation des IgIV et les publie à titre de composante de la présentation annuelle des données d'approvisionnement et d'utilisation des produits sanguins.

Rappelons qu'une partie importante du site Web du BC PBCO est consacrée au thème des IgIV et qu'elle fournit de l'information sur les ressources cliniques, les outils et les formulaires administratifs ainsi que la documentation scientifique pertinente.

2.1.6.3 Élaboration des critères de recours aux IgIV

Le document intitulé *IVIG Utilization Management Handbook* donne peu d'information sur la méthodologie d'analyse des données probantes, bien que celles-ci soient décrites dans des

[18] Information disponible sur le site Web du BC PBCO à : http://www.pbco.ca/index.php/programs/ivig-provincial-program.

chapitres par spécialité (immunologie, hématologie adulte, neurologie adulte, neurologie pédiatrique, rhumatologie adulte, rhumatologie pédiatrique, dermatologie et obstétrique et gynécologie). Les maladies et les états pathologiques ont été regroupés selon une classification en trois catégories qu'avaient élaborées les autorités australiennes en 2000, à savoir :

- *Catégorie I :* maladies concernant lesquelles la preuve de l'efficacité du recours aux IgIV est concluante (11 maladies);
- *Catégorie II :* maladies concernant lesquelles la preuve de l'efficacité du recours aux IgIV n'est pas concluante, parce que les données sont contradictoires, la preuve est faible ou la recherche est limitée, vraisemblablement en raison de la rareté de la maladie. Cette catégorie est subdivisée en deux groupes : A (élevé) et B (faible), selon le niveau de la preuve (12 maladies dans IIA et 33 dans IIB);
- *Catégorie III :* maladies concernant lesquelles la preuve de l'absence d'efficacité du recours aux IgIV est concluante ou absente (30 maladies).

La première classification a été effectuée en 2002 et il était convenu que la liste des maladies ainsi classées fasse l'objet d'une révision régulière et que les maladies puissent être déplacées d'une catégorie à une autre selon les données probantes publiées. Les résultats de la dernière révision[19] ont été publiés en août 2011 et combinent des indications des catégories I (10) et IIA (5). La liste des indications approuvées est présentée dans le tableau 9.

Tableau 9 Liste des indications dans lesquelles le recours à l'IgIV est approuvé (Colombie-Britannique)

SPÉCIALITÉ	INDICATION
IMMUNOLOGIE	Déficits immunitaires primaires
	Déficits immunitaires secondaires
HÉMATOLOGIE	Maladie hémolytique du fœtus ou du nouveau-né
	Purpura thrombopénique idiopathique de l'adulte
	Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant
	Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale
NEUROLOGIE	Myasthénie grave
	Neuropathie motrice multifocale
	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique
	Syndrome de Guillain-Barré, y compris le syndrome de Miller-Fisher et d'autres variantes
DERMATOLOGIE	Pemphigus vulgaire
MALADIES INFECTIEUSES	Choc toxique staphylococcique
	Fasciite envahissante à streptocoque du groupe A et choc toxique
RHUMATOLOGIE*	Dermatomyosite juvénile
	Maladie de Kawasaki

[19] Il s'agit d'un bref document de deux pages rédigé par le BC PBCO et intitulé « Intravenous Immune Globulin (IVIG) Utilization Management Program Guidelines » (version 2011). Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/IVIG/um.ivig.0007_ivig_utilization_management_program_guidelines.pdf (consulté le 3 avril 2014).

*Toute utilisation d'IgIV chez des patients âgés de plus de 18 ans doit être approuvée par un rhumatologue consultant, préalablement mandaté à cette fin.

Source : BC PBCO. Intravenous Immune Globulin (IVIG) Utilization Management Program Guidelines – version 2011 (traduction libre) (voir la note 19).

Les maladies susceptibles d'être indiquées en neurologie, et qui requièrent une approbation officielle de la poursuite du traitement par IgIV, sont les suivantes : canalopathie potassique voltage-dépendante, myosite autre que myosite à inclusions (classée aussi en rhumatologie), neuropathie diabétique grave du plexus radiculaire, neuropathie sensitive ou ganglionopathie, neuropathie vasculaire réfractaire, polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique atypique ou possible, syndrome de Lambert-Eaton, syndrome de l'homme raide.

La liste des maladies pour le traitement desquelles le recours aux IgIV n'est pas recommandé ou est contre-indiqué est présentée dans la section B-5 de l'annexe B.

2.1.6.4 Données sur l'utilisation effective des IgIV

Selon les données recueillies en Colombie-Britannique, l'utilisation de grammes (g) d'IgIV pour 1000 habitants s'est élevée à 131,5 en 2012-2013, soit une augmentation de 1,7 % par rapport à l'année précédente [BC PBCO, 2013]. En 2003-2004, l'utilisation s'élevait à 71 g pour 1000 habitants [Selin *et al.*, 2009]. La croissance annuelle, qui se chiffrait à 9,2 % de 2003-2004 à 2009-2010, a été réduite à 2,9 % de 2009-2010 à 2012-2013. Aucune information ne permet de différencier l'utilisation d'IgIV et celle d'IgSC.

Les cinq indications les plus « consommatrices » à l'échelle provinciale sont, dans l'ordre : les déficits immunitaires primaires, les déficits immunitaires secondaires, la PIDC, le PTI et la myasthénie grave (données présentées seulement sous forme de figures) [BC PBCO, 2013].

Les spécialités qui dominent dans l'utilisation totale sont l'immunologie et la neurologie, suivies de plus loin par l'hématologie, la rhumatologie et la dermatologie. Dans la figure montrant cette utilisation, on précise qu'en neurologie, l'utilisation a crû de 1,8 % en 2012-2013, alors que l'augmentation s'était élevée à 5,6 % en 2011-2012; en rhumatologie, les augmentations respectives sont de 5,7 % et 12,0 %. Une autre figure donne les mêmes chiffres comparatifs concernant le nombre de patients, soit respectivement 2,0 % et 9,3 % en neurologie et 2,1 % et 15,8 % en rhumatologie.

Des données disponibles sur le site Web du BC PBCO[20] indiquent que la neurologie représentait 36 % de l'utilisation totale en 2011-2012 et que celle-ci avait augmenté de 6,2 % par année de 2009-2010 à 2011-2012. En 2011-2012, la neurologie dominait sur le plan de l'utilisation par patient, soit 449 g comparativement à 293 g dans toutes les spécialités. Durant toute la période de 2003 à 2009, la proportion du recours aux IgIV dans des indications appropriées a varié de 86 % à 88 %; les données plus récentes ne sont pas disponibles [Selin *et al.*, 2009].

Selon l'évaluation du projet pilote sur l'utilisation d'IgIV en rhumatologie, qui consistait à mettre en place un mécanisme d'approbation centralisé des demandes d'IgIV, la croissance annuelle de l'utilisation est passée de 12 % avant la mise en place du programme à 4 % par la suite [BC PBCO, 2012]. Le nombre moyen de patients durant ces 2 périodes de 3 ans de l'évaluation s'élevait à 80. Le nombre de g par patient, qui augmentait annuellement de 17 % auparavant, a diminué de

[20] Information sur le programme d'examen du recours aux IgIV en neurologie neuromusculaire (« Requests for IVIG for adult neuromuscular neurology patients: Process overview ») disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/IVIG/Resources/UM.IVIG.0034_Requests_for_IVIG_for_Adult_Neuromuscular_Neurology.pdf (consulté le 3 avril 2014).

2 % dans les années subséquentes. On a estimé ainsi une économie d'environ 4 M $ durant les 3 ans qui ont suivi la mise en place du programme.

2.1.7 Ontario

2.1.7.1 Contexte

En Ontario, comme dans les autres provinces et territoires canadiens (sauf le Québec), la Société canadienne du sang (SCS) fournit aux hôpitaux les IgIV administrées aux patients, sans que des frais ne soient imposés aux établissements de santé [MSSLD *et al.,* 2012]. Ce sont les administrations provinciales et territoriales qui paient directement à la SCS le sang et les produits sanguins utilisés par les établissements, de sorte que ceux-ci ont l'impression que ces produits sont gratuits. Cette perception et l'utilisation croissante des IgIV, y compris dans les indications cliniques « peut-être bénéfiques », ont fait craindre des déséquilibres entre l'offre (les stocks) et la demande. En 2006, le ministère de la Santé et des Soins de longue durée (MSSLD), en collaboration avec le comité consultatif ontarien sur la gestion du sang, l'Ontario Blood Advisory Committee (OBAC), a jugé que cette situation pouvait devenir insoutenable devant l'arrivée potentielle de nouvelles indications (par exemple la maladie d'Alzheimer). Le MSSLD a alors demandé au Réseau régional ontarien de coordination du sang (RROCS) de mettre sur pied le Comité consultatif ontarien sur l'IgIV.

En 2007, le RROCS a mené un audit sur l'utilisation d'IgIV sur une période de 3 mois auprès de 25 hôpitaux de la province, qui représentaient à eux seuls environ 66 % de l'utilisation totale [MSSLD *et al.*, 2012]. Les résultats ont montré que 50 % des ordonnances étaient conformes à des utilisations autorisées en clinique, que 40 % visaient des utilisations non autorisées, mais peut-être indiquées et que 10 % portaient sur des utilisations non autorisées et contre-indiquées en clinique. Plus de 80 indications avaient été répertoriées lors de cet audit. Ce constat a suscité le besoin de limiter le recours aux IgIV à des indications concernant lesquelles il existe des preuves d'efficacité clinique. Voilà pourquoi le Comité a élaboré le document intitulé *Lignes directrices ontariennes sur l'utilisation de l'IgIV* (première version en 2009) et une trousse d'outils à l'intention des utilisateurs (première version en 2010) [ORBCON, 2013].

Afin de favoriser l'adoption des lignes directrices et de la trousse d'outils, le MSSLD, en partenariat avec le RROCS et le Comité consultatif ontarien sur l'IgIV, a élaboré la Stratégie ontarienne de gestion de l'utilisation de l'IgIV et l'a mise en œuvre au début de 2012. Il importe de mentionner qu'une partie du site Web du RROCS[21] est consacrée aux IgIV et permet d'accéder aux principaux documents sur la stratégie ontarienne, les lignes directrices et les rapports d'audit.

2.1.7.2 Cadre administratif

La section précédente présente les initiatives mises en œuvre en Ontario, en collaboration avec les parties prenantes concernées, notamment la Stratégie ontarienne de gestion de l'utilisation de l'IgIV.

Cette stratégie s'applique à tous les hôpitaux dans lesquels les IgIV sont administrées par l'entremise du service transfusionnel ou de la pharmacie. Cette application exige que les médecins prescripteurs soient informés des lignes directrices de gestion de l'utilisation des IgIV

[21] Sur le site Web du RROCS, la rubrique sur les IgIV est disponible à : http://transfusionontario.org/fr/cmdownloads/categories/igiv (consulté le 3 avril 2014).

et les respectent. La stratégie visant les IgIV insiste sur les directives suivantes [MSSLD *et al.*, 2012] :

1. Respect des lignes directrices ontariennes de gestion de l'utilisation des IgIV
2. Recours généralisé au formulaire de demande d'IgIV du MSSLD en Ontario
3. Analyse et approbation d'indications qui ne figurent pas sur la liste de la demande d'IgIV du MSSLD
4. Calcul de la dose « adaptée au poids corporel »
5. Évaluation des résultats cliniques et besoin de réévaluation
6. Aucune péremption de produit
7. Audit provincial de l'utilisation des IgIV en septembre 2012.

Par contre, des efforts particuliers restent à faire concernant les mesures spécifiques à suivre dans des situations de pénurie d'IgIV.

2.1.7.3 Élaboration des critères d'utilisation des IgIV

2.1.7.3.1 Historique et méthodologie

Bien que les lignes directrices de gestion de l'utilisation des IgIV soient publiées conjointement par le MSSLD et le RROCS, elles sont fondées essentiellement sur la contribution du Comité consultatif ontarien sur l'IgIV. La première version de ces lignes directrices a été publiée le 5 novembre 2009 et la seconde, le 31 mars 2012. Ces versions faisaient partie intégrante des deux versions de trousse d'outils.

Il y a peu d'information sur la méthodologie d'élaboration de ces lignes directrices. Elles s'appuient sur les lignes directrices canadiennes déjà publiées en 2007 (hématologie et neurologie) et en 2010 (immunologie et transplantation d'organes) [RROCS, 2012]. Enfin, en ce qui concerne les maladies dont le traitement relève de spécialités telles que la dermatologie, la rhumatologie et les maladies infectieuses, les lignes directrices publiées en Colombie-Britannique, en Australie et au Royaume-Uni ont été consultées.

2.1.7.3.2 Lignes directrices ontariennes

Selon ces lignes directrices, le recours aux IgIV est recommandé dans 20 indications (tableau 10), lesquelles sont officiellement indiquées dans le formulaire de demande d'IgIV rédigé par le MSSLD.

Tableau 10 Liste des indications dans lesquelles le recours aux IgIV est recommandé (Ontario)

SPÉCIALITÉ	INDICATION	CATÉGORIE
HÉMATOLOGIE	Maladie hémolytique du fœtus ou du nouveau-né	U-PI
	Purpura thrombopénique idiopathique de l'adulte*	L*
	Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant*	L*
	Purpura post-transfusionnel	U-NI
	Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale	U-NI
NEUROLOGIE	Myasthénie grave	U-PI
	Neuropathie motrice multifocale	U-PI

	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique*	L*
	Syndrome de Guillain-Barré	U-PI
DERMATOLOGIE	Dermatomyosite	U-PI
	Pemphigus vulgaire et ses variantes	U-PI
RHUMATOLOGIE	Dermatomyosite juvénile	U-PI
	Maladie de Kawasaki	U-PI
MALADIES INFECTIEUSES	Choc toxique staphylococcique	U-PI
	Fasciite envahissante à streptocoque du groupe A et choc toxique	U-PI
IMMUNOLOGIE	Déficits immunitaires primaires*	L*
	Déficits immunitaires secondaires*,**	L**
	Greffe de moelle osseuse allogénique présentant un risque élevé	L*
TRANSPLANTATION **organe plein**	Rejet aigu de greffe rénale dû aux anticorps (rejet humoral)	U-NI
	Désensibilisation du patient recevant le rein d'un donneur vivant	U-NI

Abréviations : L (*labeled*) : utilisation conforme (situation d'AMM); U-PI (*unlabeled – potentially indicated*) : utilisation non conforme – potentiellement indiquée; U-NI (*unlabeled – not indicated*) : utilisation non conforme – non indiquée.

* Autorisé par Santé Canada

** L'autorisation de Santé Canada concerne la leucémie lymphoïde chronique à cellules B

Adapté de : RROCS, 2012.

De ces 20 indications, 6 correspondent à celles approuvées par Santé Canada, 10 ne sont pas conformes, mais restent potentiellement indiquées, selon les données probantes disponibles; 4 indications ne sont pas conformes et ne seraient pas indiquées, faute de données probantes disponibles. Toutefois, cette catégorisation reste discutable [ORBCON, 2013]. De plus, le syndrome de Guillain-Barré est maintenant une indication autorisée.

Le document des lignes directrices présente 19 autres indications (voir le tableau 11) dans lesquelles le recours aux IgIV, bien qu'il ne soit pas recommandé de façon systématique, peut être envisagé comme une option thérapeutique selon la preuve disponible limitée [RROCS, 2012]. La section B-6 de l'annexe B énumère 9 situations ou maladies dans le traitement desquelles l'utilisation d'IgIV n'est ni recommandée, ni indiquée ou n'est pas efficace.

Tableau 11 Liste des indications dans lesquelles le traitement par IgIV peut représenter une option justifiée, Ontario

SPÉCIALITÉ	INDICATION	CATÉGORIE
HÉMATOLOGIE	Accident hémolytique post-transfusionnel	U-PI
	Anémie hémolytique auto-immune	U-PI
	Érythroblastopénie chronique acquise	U-NI
	Hémophilie acquise	U-NI
	Hyperhémolyse post-transfusionnelle (cas de drépanocytose)	U-NI
	Maladie de Willebrand acquise	U-NI
	Neutropénie auto-immune	U-PI
	Syndrome hémophagocytaire associé à un virus	U-NI
	Syndrome hémolytique urémique et purpura thrombopénique thrombotique	U-NI
	Transplantation autologue de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques	U-NI
NEUROLOGIE	Encéphalite auto-immune (syndrome de Rasmussen)	U-PI
	Encéphalomyélite (encéphalite) aiguë disséminée	U-PI
	Polymyosite	U-NI
	Sclérose en plaques	U-PI
	Syndrome de l'homme raide	U-PI
	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	U-PI
	Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)	U-PI
DERMATOLOGIE	Érythrodermie bulleuse associée à une épidermolyse – syndrome de Stevens-Johnson	U-PI
TRANSPLANTATION **organe plein**	Greffe rénale chez des patients porteurs d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur	U-NI

Abréviations : L (*labeled*) : utilisation conforme (situation d'AMM) ; U-PI (*unlabeled – potentially indicated*) : utilisation non conforme – potentiellement indiquée ; U-NI (*unlabeled – not indicated*) : utilisation non conforme – non indiquée.

Adapté de : RROCS, 2012.

2.1.7.4 Données sur l'utilisation effective d'IgIV

Au total, 61 centres hospitaliers ont participé à l'audit mené en 2012 et les données recueillies couvrent la période du 4 septembre au 30 novembre 2012; ces données représentent approximativement 80 % de l'utilisation d'IgIV dans les hôpitaux ontariens, si on la compare aux livraisons d'IgIV faites par la SCS [ORBCON, 2013]. En ce qui concerne les patients, 1 972 adultes, 257 enfants âgés de 17 ans ou moins et 17 nouveau-nés (âgés de 0 à 28 jours). Aucune information n'est encore recueillie sur l'utilisation des IgSC.

Le tableau 12 présente la répartition de l'utilisation par spécialité et par indication, selon le

nombre de patients ou la quantité utilisée en grammes (g). Les 3 mêmes spécialités dominent, soit l'immunologie, la neurologie et l'hématologie. La proportion de l'utilisation concernant des indications neurologiques est passée de 35,5 % en 2007 à 41,7 % en 2012. Le tableau montre que 5 indications dominent, mais pas dans le même ordre et s'appliquent à 68,2 % des patients traités et 62,8 % de l'utilisation totale.

Tableau 12 Répartition de l'utilisation des IgIV par spécialité et par indication, Ontario, 2012

SPÉCIALITÉ / INDICATION	PROPORTION DU NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	PROPORTION DE L'UTILISATION TOTALE* (g)
SPÉCIALITÉ		
Immunologie	42,1 %	28,9 %
Neurologie	28,4 %	41,7 %
Hématologie	13,7 %	12,6 %
Rhumatologie	7,9 %	10,3 %
Transplantation d'organe plein	3,1 %	2,4 %
Dermatologie	1,6 %	2,2 %
Autres spécialités	3,2 %	1,9 %
INDICATION		
Déficits immunitaires primaires	22,2 %	16,8 %
Déficits immunitaires secondaires (DIS)	17,3 %	9,6 %
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique	11,7 %	17,5 %
Purpura thrombopénique idiopathique aigu	11,4 %	11,0 %
Myasthénie grave	5,6 %	7,9 %
Dermatomyosite juvénile	4,8 %	7,6 %
Neuropathie motrice multifocale	4,1 %	7,3 %
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques (cas de DIS)	2,6 %	1,1 %
Syndrome de Guillain-Barré	2,4 %	2,7 %
Autres indications	17,9 %	18,5 %
TOTAL	100 % (2 290 p.)	100 % (301 398 g)

Abréviations : g : gramme; p : patients

* Il s'agit, en fait, de l'utilisation, en grammes (g), pendant environ 3 mois dans approximativement 80 % de l'ensemble des hôpitaux ontariens.

Source : ORBCON, 2013 (traduction libre).

Afin d'établir le caractère approprié ou non des indications, 4 catégories ont été déterminées, ainsi que le montre le tableau 13, qui compare les audits de 2007 et 2012. Il est bon de préciser qu'il n'y avait pas de lignes directrices en 2007 et que les catégories d'indications sont utilisées afin de permettre une comparaison.

Tableau 13 Répartition de l'utilisation d'IgIV par catégorie d'indications, en 2007 et en 2012

CATÉGORIE D'INDICATIONS	2007	2012
Utilisation conforme (situation d'AMM)	49,7 %	54,9 %
Utilisation non conforme – potentiellement indiquée	37,8 %	33,1 %
Utilisation non conforme – non indiquée	10,5 %	11,2 %
Indication déclarée « inconnue »	2,0 %	0,7 %

Source : ORBCON, 2013.

Puisque les lignes directrices ontariennes approuvent officiellement certaines indications, dans lesquelles le recours aux IgIV n'est pas conforme mais est appuyé par des données probantes, il est intéressant de préciser qu'en 2012, 86,4 % de l'utilisation concernait des indications autorisées ou approuvées par ces lignes directrices, 1,8 %, l'option recommandée et 11,6 %, des indications qui n'étaient pas approuvées. Cette dernière proportion n'est pas surprenante, puisque la stratégie ontarienne n'exige pas que la demande soit refusée si elle n'est pas conforme aux lignes directrices. En ce qui concerne plus spécifiquement la neurologie, le recours aux IgIV est conforme, en très grande partie, aux indications approuvées (84,9 %) ou, lorsqu'il n'est pas conforme, correspond à une option recommandée (5,6 %). Le reste de la répartition se partage entre les affections non indiquées (7,7 %) et inconnues (1,7 %).

Selon l'information sur les provinces canadiennes présentée dans des rapports d'utilisation d'IgIV, la croissance annuelle de la distribution d'IgIV et d'IgSC en Ontario s'élèverait à environ 4,3 %, de 2008-2009 à 2012-2013 [Quraishi et White, 2013; Quraishi, 2012].

2.1.8 Provinces de l'Atlantique

2.1.8.1 Contexte

Le coût croissant de même que l'augmentation de l'utilisation d'IgIV ont incité les sous-ministres de la santé des provinces de l'Atlantique (Île-du-Prince-Édouard, Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, Terre-Neuve-et-Labrador) à élaborer, en 2003, une stratégie atlantique d'utilisation du sang [Constantine *et al.*, 2007]. Dans le contexte du programme néoécossais de coordination de la gestion du sang et des produits sanguins, le Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program (NSPBCP), une initiative proposait alors aux autres sous-ministres la création d'un groupe de travail qui mettrait en œuvre un plan d'action en trois points, à savoir :

1. Déterminer l'utilisation d'IgIV dans les établissements grâce à l'implantation d'un registre des IgIV.
2. Élaborer des mécanismes afin d'optimiser l'utilisation d'IgIV.
3. Suivre l'impact des initiatives d'utilisation et leurs répercussions sur le recours approprié aux IgIV.

Le groupe de travail sur l'utilisation des IgIV, l'Atlantic Collaborative IVIG Utilization Working Group, qui se réunissait tous les 3 mois, a d'abord consacré ses efforts au projet de collecte des données sur 2 ans (2003-2004 et 2004-2005). Dans la première année, les données recueillies concernaient 67,9 % de la quantité d'IgIV distribuée dans les 4 provinces alors que, dans la deuxième année, cette proportion a atteint 75,1 %. En ce qui concerne les mécanismes élaborés, le groupe de travail s'est inspiré largement des outils mis au point en Colombie-Britannique.

Enfin, deux initiatives régionales ont été lancées, dont la première consistait à diffuser un formulaire de commande d'IgIV préimprimé et la seconde, à obtenir une rétroaction sur les doses d'IgIV utilisées dans le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires.

Dans la province de Terre-Neuve-et-Labrador, le programme provincial de coordination de la gestion du sang et des produits sanguins, le Provincial Blood Coordinating Program, a permis la production de deux documents de soutien dont le premier précise les lignes directrices d'un recours sécuritaire aux IgIV dans les indications appropriées afin d'optimiser les résultats cliniques, et le second définit la politique et la procédure relatives à l'examen et à l'approbation des demandes d'IgIV dans le traitement des patients adultes[22].

2.1.8.2 Cadre administratif

Le formulaire de commande d'IgIV préimprimé est l'outil clé dans la procédure d'approbation des demandes. Les formulaires utilisés en Nouvelle-Écosse et à Terre-Neuve-et-Labrador sont identiques. Un formulaire spécifique des maladies pédiatriques a aussi été élaboré. La procédure prévoit que les demandes transmises au service de transfusion du sang de l'établissement soient évaluées afin de déterminer si l'indication de même que le dosage, la fréquence et la durée du traitement respectent les directives du guide d'utilisation [Quraishi et White, 2013]. En cas de divergence, le service contacte le médecin prescripteur et si, après discussion, ce dernier confirme que selon lui, dans le cas concerné, un écart à la règle est justifié, il est invité à en discuter avec un médecin consultant ayant l'expertise requise. Un numéro de code particulier de suivi est alors attribué à la requête, ce qui permet de faire le décompte de ces requêtes à des fins de révision.

La base de données sur l'utilisation dans les quatre provinces atlantiques est hébergée dans le serveur du NSPBCP; elle concerne les patients qui ont reçu des doses d'IgIV ou d'IgSC, quelle que soit l'indication [Quraishi et White, 2013]. En 2012-2013, le taux de saisie des données a dépassé 95 %. Un rapport sur l'utilisation est produit annuellement depuis les premiers efforts amorcés en 2003-2004.

2.1.8.3 Élaboration des critères de recours aux IgIV

Selon le dernier rapport sur le recours aux IgIV, les demandes du produit concernent des indications en neurologie, en immunologie et en hématologie [Quraishi et White, 2013]. Un groupe de travail provincial sur les IgIV formé d'experts du domaine de la santé, l'Atlantic IVIG Clinical Experts Working Group, a élaboré des lignes directrices sur les indications en neurologie et en hématologie, fondées sur celles publiées par le CCN en 2007. Aucune précision n'est donnée sur les indications en immunologie, mais elles semblent se limiter aux déficits immunitaires primaires et secondaires. Il y est recommandé que le processus d'approbation mis en place s'étende aux catégories autres que la neurologie et l'hématologie.

En ce qui concerne le caractère approprié d'une indication, le NSPBCP suit une typologie qui ressemble à celle de l'Ontario, soit :

- « L (*labeled*) » : utilisation conforme (situation d'AMM);
- « UL-I (*unlabeled, indicated*) » : utilisation non conforme – indiquée, puisque des données probantes appuient son utilisation;

[22] Ces documents sont intitulés : « Guidelines for Administration of Intravenous Immune Globulin (IVIG) » et « Policy and Standard Operating Procedure for Review and Approval of Requests for Intravenous Immune Globulin for Adult Patients ». Ils sont disponibles à : http://www.health.gov.nl.ca/health/bloodservices/resources/util_ivig.html.

- « UL-N (*unlabeled, not indicated*) » : utilisation non conforme – non indiquée; puisque aucune preuve n'appuie son utilisation;
- « *Insufficient information* » : information insuffisante.

Une liste des maladies ou situations cliniques en hématologie (n = 12) et en neurologie (n = 27) dans lesquelles l'utilisation des IgIV est « non conforme et non indiquée » (UL-N) est présentée dans le rapport sur l'utilisation des IgIV (voir la section B-7 de l'annexe B) [Quraishi et White, 2013]. En ce qui concerne les deux autres catégories, aucune liste complète n'a été établie. Toutefois, on trouve au moins 15 maladies ou situations cliniques dans la catégorie UL-I (voir la section B-7 de l'annexe B).

Le tableau 14 présente les indications dans lesquelles l'utilisation est préapprouvée qui figurent sur le formulaire de commande d'IgIV préimprimé[23] et relativement auxquelles des critères précis doivent être respectés.

Tableau 14 Liste des indications dans lesquelles le recours aux IgIV est approuvé, Nouvelle-Écosse

SPÉCIALITÉ	INDICATION
IMMUNOLOGIE	Déficits immunitaires primaires (chez l'adulte et chez l'enfant)
HÉMATOLOGIE	Déficits immunitaires secondaires (hémopathies malignes associées à l'hypogammaglobulinémie ou à la gammaglobulinémie dysfonctionnelle acquises, chez l'adulte et chez l'enfant)
	Purpura thrombopénique idiopathique associé à la grossesse
	Purpura thrombopénique idiopathique chez l'adulte – formes aiguë et chronique
	Purpura thrombopénique idiopathique chez l'enfant
NEUROLOGIE	Maladie de Kawasaki
	Myasthénie grave – formes aiguë et chronique
	Neuropathie motrice multifocale
	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique – traitement de courte durée et de longue durée
	Sclérose en plaques
	Syndrome de Guillain-Barré, y compris le syndrome de Miller-Fisher et d'autres variantes (chez l'adulte et chez l'enfant) – forme aiguë et rechute
	Syndrome de l'homme raide – formes aiguë et chronique

Source : NSPBCP. Intravenous Immunoglobulin (IVIG) – Adult (version de juin 2013) (traduction libre) (voir la note 23).

2.1.8.4 Données sur l'utilisation effective d'Ig

Chaque année, le NSPBCP publie un rapport sur l'utilisation d'IgIV et d'IgSC dans les provinces atlantiques et le dernier rapport montre une progression continue de 2009-2010 à 2012-2013, leur distribution étant passée de 122 g à 144 g pour 1000 habitants (croissance annuelle moyenne de 5,7 %) [Quraishi et White, 2013]. Cette distribution varie d'une province à une autre mais dans l'ensemble, elle est toujours inférieure à celle du reste du Canada (9,1 % de moins en 2012-2013).

[23] Le formulaire préimprimé est intitulé « Intravenous Immunoglobulin (IVIG) – Adult » (version de juin 2013). Il est disponible à : http://novascotia.ca/dhw/nspbcp/docs/Physicians-Request-for-IVIG-Adult.pdf (consulté le 3 avril 2014).

L'utilisation d'IgIV et d'IgSC, qui comprend les quantités administrées et les pertes, a représenté plus de 95 % des quantités distribuées (340 268 g). Les quantités jetées ont été estimées à 1 160 g et les raisons en ont été précisées. En 2011-2012, le coût moyen s'élevait à 58,97 $/g [Quraishi, 2012].

Ainsi que le montre le tableau 15, la plus grande proportion de l'utilisation totale des Ig se trouve dans les indications en neurologie (43,8 %), suivies, comme ailleurs, par l'hématologie et l'immunologie. Toutefois, la proportion de l'utilisation en neurologie a diminué si on la compare à celle observée en 2011-2012, soit 47,1 %, compte tenu de la réduction de 4,1 % dans l'utilisation dans cette spécialité; toutes les autres spécialités ont connu une augmentation et plus particulièrement l'immunologie (15,8 %).

Tableau 15 Répartition de l'utilisation d'Ig par spécialité et par indication, provinces de l'Atlantique, 2012-2013

SPÉCIALITÉ / INDICATION	PROPORTION DU NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	PROPORTION DE L'UTILISATION TOTALE (g)
SPÉCIALITÉ		
Neurologie	n. m.	43,8 %
Hématologie	n. m.	23,1 %
Immunologie	n. m.	21,2 %
Rhumatologie	n. m.	6,5 %
Dermatologie	n. m.	3,3 %
Autres spécialités	n. m.	2,1 %
INDICATION		
Déficits immunitaires primaires	23,1 %	20,6 %
Purpura thrombopénique idiopathique aigu	17,8 %	13,8 %
Déficits immunitaires secondaires	11,7 %	7,4 %
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	7,7 %	18,4 %
Myasthénie grave	6,0 %	6,9 %
Syndrome de Guillain-Barré	5,3 %	3,7 %
Neuropathie motrice multifocale	3,4 %	7,4 %
Autres indications	25,0 %	18,5 %
TOTAL	100 % (909 p.)	100 % (326 340 g)

Abréviations : g : gramme; n. m. : non mentionné; p. : patients

Source : Quraishi et White, 2013 (traduction libre).

Concernant les indications spécifiques, les déficits immunitaires primaires dominent, mais il faut souligner la proportion importante de de l'utilisation d'Ig dans le traitement de la PIDC (18,4 %), bien que le nombre de patients qui en reçoivent soit faible (7,7 %). Les 7 indications décrites dans le tableau 15 concernent 75 % des patients et 81,5 % de l'utilisation totale d'Ig.

Le même rapport précise qu'en 2012-2013, 96,9 % de l'utilisation totale d'IgIV concernait des

indications approuvées (catégories L et UL-I), soit une amélioration par rapport à la situation en 2011-2012 (95,3 %) et 2,6 %, des indications dans lesquelles l'utilisation est non conforme et non indiquée (UL-N), comparativement à 3,0 % l'année précédente [Quraishi et White, 2013]. Selon les données de 2011-12, environ le tiers de l'utilisation totale dans des indications approuvées résultait d'une utilisation conforme (catégorie L) [Quraishi, 2012].

Le décompte des suivis de requêtes d'IgIV montre que 27 (7,1 %) des 382 requêtes concernaient des indications qui n'étaient pas visées par les lignes directrices, puisqu'elles ne relevaient ni de la neurologie, ni de l'hématologie, ni de l'immunologie [Quraishi et White, 2013]. Parmi les 355 autres requêtes, 328 (92,4 %) respectaient, dans la requête initiale, les indications et le dosage recommandés dans les lignes directrices; des 27 autres, 11 (3,1 %) ont été révisées de façon à respecter les lignes directrices et 13 ont été soumises à une opinion d'expert, mais aucune requête d'IgIV n'a été rejetée. On souligne que la procédure d'approbation mise en place a permis d'améliorer le respect des lignes directrices.

Le recours aux IgSC, qui se limite surtout au traitement des déficits immunitaires primaires, est en croissance, mais il ne représentait que 2,0 % de l'utilisation totale d'Ig en 2012-2013, l'IgSC étant administrée à 27 des 909 patients, dont 1 patient souffrait du syndrome d'Evans, une maladie qui associe une anémie hémolytique auto-immune à un purpura thrombopénique.

2.1.9 Québec

2.1.9.1 Contexte et cadre administratif

Le Québec a réagi aux mêmes contraintes et pressions que dans le reste du Canada, c'est-à-dire à la croissance de l'utilisation des Ig, aux limites de leur approvisionnement pouvant même dégénérer en pénurie et à l'augmentation de leur coût [CCNMT, 2005]. Héma-Québec est le seul organisme pouvant fournir aux établissements de santé québécois les produits et les constituants sanguins, qu'ils soient labiles ou stables (par exemple l'albumine, les facteurs de coagulation et les Ig). Les produits stables sont des composants des extraits du plasma sanguin obtenus par fractionnement, une méthode coûteuse dont la rentabilité ne peut être assurée que par le traitement de grands volumes de plasma. On ne trouve ni au Québec ni ailleurs au Canada de laboratoire de fractionnement, ce qui oblige Héma-Québec à s'approvisionner auprès d'entreprises pharmaceutiques étatsuniennes ou européennes. Toutefois, en vertu d'ententes avec ces entreprises, Héma-Québec leur achemine les surplus de plasma recueillis au Québec afin qu'ils soient soumis au fractionnement et retournés exclusivement au Québec. Selon le rapport annuel 2012-2013 d'Héma-Québec, 52 416 litres de plasma ont été expédiés à cette fin, mais cette quantité ne permettait de répondre qu'à 15,1 % des besoins au Québec [Héma-Québec, 2013]. La même année, Héma-Québec a livré 1,731 million de grammes d'IgIV et d'IgSC aux centres hospitaliers du Québec.

En 2005, le CCNMT a élaboré des recommandations sur le recours aux IgIV afin de permettre un encadrement de la pratique dans les établissements de santé [CCNMT, 2005]. En ce sens, elles fournissent à ces derniers un cadre de référence pour la rédaction de leur propre protocole clinique. Bien que le document du CCNMT dresse la liste des indications qui sont courantes en clinique, il ne constitue pas une guide thérapeutique complet et il invite les cliniciens à consulter les écrits scientifiques pertinents au moment de la prise de décision sur le traitement d'un patient.

Dans chaque établissement, le conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) doit, en

conséquence, mettre en place un processus d'audit interne lui permettant d'évaluer l'application du protocole clinique d'utilisation des IgIV qu'il aura élaboré et implanté [CCNMT, 2005]. Cela signifie qu'à chaque utilisation, différents renseignements doivent être notés : poids du patient, diagnostic définitif, taux d'IgG concernant des situations de déficit immunitaire, échec des options thérapeutiques sécuritaires, efficaces et moins coûteuses, évaluation régulière des bénéfices cliniques, etc.

Par ailleurs, en 2007, le Service de biovigilance et biologie médicale du MSSS a rédigé un plan d'utilisation des IgIV en période de pénurie, qu'il a révisé en 2013 [MSSS, 2013b]. Ce plan prévoit trois niveaux suivants de disponibilité de l'IgIV :

1. Niveau vert : lorsque l'offre correspond à la demande
   Action : suivre les recommandations sur « Le bon usage des IgIV », tel qu'il est approuvé par le conseil d'administration de l'établissement dans l'esprit des recommandations du CCNMT.
2. Niveau jaune : disponibilité réduite pour une période courte ou longue
   Principes : recourir aux IgIV en l'absence de solution de rechange, suivre les indications reconnues, utiliser la dose minimale jugée efficace, ne jamais utiliser dans des situations cliniques aucune preuve de bénéfice n'a été établie.
3. Niveau rouge : pénurie très grave et prolongée
   Principes : recourir aux IgIV seulement dans des situations d'urgence vitale, dans des indications relativement auxquelles un bénéfice est démontré et en l'absence de solution de rechange (options thérapeutiques sécuritaires, efficaces et moins coûteuses), faire approuver chaque cas et chaque dose par un comité de pairs officiellement constitué.
   « Une copie écrite de la décision est versée au dossier médical et une copie est adressée au Service de médecine transfusionnelle (banque de sang). »

Concernant les données d'utilisation, Héma-Québec a confié à la firme IMS Brogan le mandat de les recueillir et de produire des rapports trimestriels. Toutefois, ces données ne couvrent pas la totalité de l'utilisation québécoise d'IgIV, ce qui est mentionné plus loin.

2.1.9.2 Élaboration des critères de recours aux IgIV

Ainsi qu'il a été précisé dans le point précédent, le CCNMT a dressé la liste des indications qui sont courantes en clinique concernant le recours aux IgIV. Elles comprennent celles reconnues dans les monographies et approuvées par Santé Canada et celles relativement auxquelles l'efficacité des IgIV s'appuie sur des données probantes publiées. Ces indications figurent explicitement sur le formulaire d'ordonnance médicale d'IgIV utilisé par les établissements. D'autres indications sont mentionnées, en précisant que le bénéfice n'est pas clairement démontré (réponse controversée aux IgIV). Le tout est appuyé par quelques références générales sur les indications thérapeutiques des IgIV.

Des recommandations spécifiques sont ensuite formulées concernant les indications en immunologie, en hématologie, en neurologie, en rhumatologie et en infectiologie; une dernière catégorie regroupe d'« autres atteintes hématologiques, neurologiques et inflammatoires associées à une réponse controversée aux gammaglobulines intraveineuses ». Chacune des indications fait l'objet d'une description brève de l'efficacité et précise la posologie, le tout appuyé par des références à des études particulières ou à des lignes directrices publiées. L'objectif étant de recenser, et non d'analyser, les indications reconnues dans les écrits

scientifiques, aucune information n'est donnée sur les niveaux de preuve ou de force des recommandations.

Le tableau 16 présente les indications examinées par le CCNMT.

Tableau 16 Liste des indications dans lesquelles le recours aux IgIV est recommandé, Québec

SPÉCIALITÉ	INDICATION
Immunologie	Déficit immunitaire (hypogammaglobulinémie) primaire
	Déficit immunitaire (hypogammaglobulinémie) secondaire chez des patients atteints de myélome multiple ou de leucémie lymphoïde chronique
Hématologie	Purpura thrombopénique idiopathique aigu (chez l'adulte et chez l'enfant)
	Purpura thrombopénique idiopathique chronique
	Allogreffe hématopoïétique (adulte)
	Inhibiteurs de la coagulation
	Neutropénie immune réfractaire à la corticothérapie ou au G-CSF
	Érythroblastopénie réfractaire aux stéroïdes
	Érythroblastopénie associée à une infection au parvovirus B19
Neurologie	Syndrome de Guillain-Barré
	Myasthénie grave
	Neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction permanent
	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique
Rhumatologie	Maladie de Kawasaki
Maladies infectieuses et autres atteintes	Infections à streptocoques ou à staphylocoques (syndrome du choc toxique)
	Rejet humoral de greffe rénale
	VIH pédiatrique
	Infection entérique grave à *C. difficile* ou multirécidivante
Autres atteintes associées à une réponse controversée aux IgIV	
Neurologie	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton
Rhumatologie	Dermatomyosite
	Syndrome de l'homme raide
	Myosite à inclusions
	Choriorétinopathie de type birdshot
Hématologie	Purpura post-transfusionnel
	Thrombopénie néonatale allo-immune (prévention et traitement)
	Anémie hémolytique auto-immune réfractaire

Abréviation : G-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes

Adapté de : CCNMT, 2005.

Certaines indications dans lesquelles on a également recours aux IgIV sont jugées « non conformes » (situations hors AMM) : certaines peuvent être appuyées par des données probantes limitées et approuvées par le CCNMT, mais dans les autres cas, l'information n'est pas disponible.

2.1.9.3 Données sur l'utilisation effective d'IgIV

Les livraisons totales d'IgIV, en grammes (g), aux établissements sont passées de 1,22 million en 2008-2009 à 1,731 million en 2012-2013, ce qui représente une augmentation annuelle de 9,1 % [Héma-Québec, 2013]. De 2012-2013 à 2013-2014, l'accroissement a été de 8,5 % (la quantité totale est passée à 1,878 million) [MSSS, 2014].

Selon des données comparatives présentées dans un rapport produit en Nouvelle-Écosse concernant les provinces atlantiques, l'utilisation s'est élevée à 215 g pour 1000 habitants au Québec (la valeur la plus élevée) alors que la moyenne canadienne était estimée à 157 g (140 g, si on exclut le Québec). De 2008-2009 à 2012-2013, cette utilisation aurait augmenté de 7,8 % par année [Quraishi et White, 2013; Quraishi, 2012]. L'utilisation d'IgSC a compté pour 5,3 % de l'utilisation totale en 2012-2013 [MSSS, 2013a] comparativement à 6,3 % en 2013-2014 [MSSS, 2014].

Les données trimestrielles sur le recours aux IgIV par indication incluent les 20 établissements principaux du Québec, soit 5 centres hospitaliers universitaires, 1 institut universitaire, 4 centres hospitaliers et 10 centres de santé et de services sociaux répartis dans les 9 régions suivantes : Saguenay–Lac-Saint-Jean, Québec, Mauricie-et-Centre-du-Québec, Estrie, Montréal, Outaouais, Chaudière-Appalaches, Lanaudière et Montérégie. En 2012-2013, l'utilisation de ces établissements représentait 73,9 % de l'utilisation totale d'IgIV et d'IgSC, qui était de 1 731 121 g [MSSS, 2013a]. Ce fait doit être pris en compte dans l'interprétation des données qui suivent. De plus, les indications en hématologie comprennent les déficits immunitaires primaires et secondaires alors qu'ailleurs, ces déficits sont le plus souvent classés parmi les indications en immunologie.

Le tableau 17 présente la répartition du nombre de patients et de l'utilisation d'IgIV par spécialité et par principale indication pour l'année 2012-2013.

Les indications en neurologie dominent nettement, affichant 36,7 % de l'utilisation totale d'IgIV, alors qu'en 2009-2010, cette proportion s'élevait à 22,7 %; cette part nettement accrue reflète le fait que l'utilisation dans cette spécialité a augmenté de 26,8 % par année depuis cette date. Parmi les principales indications, plusieurs relèvent de la neurologie, dont celle qui domine, la PIDC, laquelle compte pour 16,3 % de l'utilisation totale.

Enfin, en examinant la répartition des indications par catégorie générale de bien-fondé dans le tableau 18, on observe une influence des lignes directrices du CCNMT dans la diminution de la part des autres utilisations dans le total, les indications concernant ces dernières n'étant précisées que dans moins de 9 % des cas. Par contre, ces lignes directrices ne fournissent pas d'information sur les doses thérapeutiques dans les indications controversées et d'autres indications qui ne sont pas explicitement mentionnées, ces dernières accaparant une part croissante de l'utilisation totale.

Tableau 17 Répartition de l'utilisation d'IgIV par spécialité et par indication, Québec, 2012-2013

SPÉCIALITÉ / INDICATION	PROPORTION DU NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	PROPORTION DE L'UTILISATION TOTALE (g)
SPÉCIALITÉ	(voir la note**)	
Neurologie	18,0 %	36,7 %
Immunologie*	34,1 %	24,7 %
Hématologie*	20,3 %	18,7 %
Dermatologie	3,3 %	7,2 %
Autres spécialités	24,3 %	12,6 %
INDICATION		
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	8,6 %	16,3 %
Déficits immunitaires primaires	20,4 %	14,0 %
Déficits immunitaires secondaires	16,2 %	9,5 %
Purpura thrombopénique idiopathique aigu	13,2 %	9,0 %
Myasthénie grave	5,1 %	8,1 %
Dermatomyosite	3,4 %	6,4 %
Neuropathie motrice multifocale	2,3 %	4,7 %
Allogreffe hématopoïétique	6,7 %	3,6 %
Syndrome de Guillain-Barré	3,5 %	2,3 %
Autres indications	29,2 %	26,1 %
TOTAL	100 % (4 074 p.)	100 % (1 279 407 g)

Abréviations : g : gramme; p. : patients

*Les déficits immunitaires primaires et secondaires ont été déplacés de la spécialité « hématologie » à la spécialité « immunologie » afin d'assurer la comparabilité d'une province ou d'un pays à un autre.

**Les pourcentages sont calculés à partir d'un total de 4 868 patients, puisque des patients sont traités dans plusieurs spécialités.

Source : Données non publiées, IMS Brogan.

Tableau 18 Répartition de l'utilisation d'IgIV par catégorie d'indications, Québec, 2009-2010 et 2012-2013

CATÉGORIE D'INDICATIONS	2009-2010	2012-2013
Selon l'AMM (Santé Canada)	46,0 %	52,7 %
Selon le CCNMT (Québec)		
Recommandations spécifiques	17,8 %	18,3 %
Autres indications controversées	7,1 %	9,5 %
Autres indications	1,6 %	9,0 %
Autres utilisations	27,6 %	10,6 %
Total	100,0 %	100,0 %

Source : Données non publiées, IMS Brogan.

2.2 Disponibilité de données probantes (lignes directrices ou revues systématiques ou non systématiques) sur le recours aux IgIV

2.2.1 Disciplines multiples

Il a déjà été fait mention des revues systématiques sur lesquelles sont fondées les lignes directrices canadiennes sur le recours aux IgIV, soit en **hématologie** [Anderson *et al.*, 2007] et en **neurologie** [Feasby *et al.*, 2007]; les deux revues systématiques et les lignes directrices qui en découlent ont été publiées en 2007 dans un supplément de la revue *Transfusion Medicine Reviews*.

Dans le premier cas, les membres du groupe d'experts s'appuyaient sur des revues systématiques publiées de 1996 à 2004, une revue réalisée par l'auteur principal, sans que la période couverte ne soit mentionnée, et une revue réalisée par Biotext pour le compte du NBA (Australie) et qui couvrait les études publiées de 1982 à 2004. La revue systématique concernant les applications en neurologie utilisait des sources analogues, sauf qu'elle n'incluait pas la revue systématique de Biotext [Biotext Science Information Consultants, 2004]. Dans les deux cas, les membres des groupes d'experts étaient encouragés à repérer et à inclure quelques études additionnelles pertinentes. Dans la section suivante, un supplément d'information sera apporté sur les publications plus récentes traitant des applications en neurologie.

En 2010, aussi dans un supplément de la revue *Transfusion Medicine Reviews*, paraissaient deux autres ensembles de lignes directrices fondées sur une revue systématique des données probantes. Ils portaient sur le recours aux IgIV dans le traitement des **déficits immunitaires primaires** [Shehata *et al.*, 2010a] et des patients qui subissent une **transplantation d'organe plein** [Shehata *et al.*, 2010b]. Dans les deux cas, une recherche systématique de la littérature publiée jusqu'en juillet 2008 a été réalisée, mais dans le premier cas (déficits immunitaires primaires), les résultats de deux revues systématiques publiées couvrant ensemble la période de 1950 et à 2007 ont également servi.

Dans la présente note, l'utilisation de ces lignes directrices canadiennes n'est pas décrite en détail, puisqu'elles ont influencé de façon majeure les expériences déjà présentées de plusieurs provinces à l'égard du recours aux IgIV sur leur territoire respectif.

Des cliniciens étatsuniens ont publié, en 2010, une revue sur l'usage thérapeutique des Ig dans la prévention et le traitement des maladies infectieuses (voir la section 2.2.3) ainsi que dans le traitement des déficits immunitaires primaires et des maladies auto-immunes et inflammatoires [Stiehm *et al.*, 2010]. Bien que la présentation soit intéressante (définition des niveaux de preuve concernant les affections auto-immunes et inflammatoires), ils reprennent les travaux publiés en 2006 par les membres d'un comité d'étude des déficits immunitaires primaires de l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI), une organisation professionnelle vouée à l'avancement des connaissances et de la pratique en matière d'immunologie, d'asthme et d'allergies. La note n'en fait donc pas état.

En 2011, des auteurs brésiliens ont réalisé une revue des applications cliniques des Ig, en distinguant les indications approuvées (selon l'AMM) et partiellement approuvées, ces dernières étant des indications dans lesquelles le recours aux Ig est « non conforme » [Novaretti et Dinardo, 2011]. Ils ont décrit, dans un tableau, l'échelle des niveaux de preuve et de force des recommandations qui leur sont associés (utilisation des instruments de classification de l'AHRQ expliqués dans la section A.1 de l'annexe A). Les indications approuvées sont les suivantes : maladie de Kawasaki, déficits immunitaires primaires, PTI (auto-immun) chez l'adulte et chez

l'enfant, syndrome de Guillain-Barré, maladie du greffon contre l'hôte et infection consécutive à une transplantation de cellules souches. Les indications approuvées partiellement sont les suivantes :

Hématologie (Force de recommandation : C, sauf mention contraire)	• Thrombopénie chez des patients ayant le VIH (A) • Thrombopénie allo-immune fœto-maternelle et néonatale • Érythroblastopénie chronique acquise ou associée au parvovirus B19 • Purpura post-transfusionnel • Hémophilie acquise • Anémie hémolytique auto-immune et syndrome d'Evans • Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né • Maladie de Willebrand acquise • Neutropénie auto-immune
Neurologie (Force de recommandation : A, sauf mention contraire)	• Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique • Myasthénie grave (B) • Neuropathie motrice multifocale • Neuropathie démyélinisante paraprotéinémiée • Syndrome de l'homme raide • Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton • Épilepsie infantile réfractaire
Dermatologie	• Érythrodermie bulleuse associée à une épidermolyse – syndrome de Stevens-Johnson (B) • Maladies bulleuses auto-immunes, y compris pemphigoïde bulleuse, pemphigus vulgaire et foliacé (C)
Rhumatologie	• Dermatomyosite et polymyosite (B) • Vascularite systémique associée aux ANCA (aucune force attribuée) • Lupus érythémateux disséminé (aucune force attribuée)
Transplantation	• Traitement du rejet aigu et du rejet humoral résistant aux stéroïdes après la transplantation (aucune force attribuée)
Maladie d'Alzheimer	• Aucune donnée n'est disponible, mais une étude est en cours.

Les auteurs reprennent une liste d'une vingtaine d'autres indications dans lesquelles le recours aux Ig est « non conforme », tirées du guide de pratique de l'Angleterre publié en 2008; elles sont classées dans la catégorie de code *gris* (preuves faibles).

2.2.2 Dermatologie

Plusieurs revues spécifiques ont été publiées sur le recours aux IgIV en dermatologie de 2006 à 2013 [Çakmak *et al.*, 2013; Enk, 2009; Hartung *et al.*, 2009; Fernandez et Kerdel, 2007; Mydlarski *et al.*, 2006]. La première a été la base d'un consensus d'experts canadiens en dermatologie et les auteurs ont coté la qualité des études selon la grille d'évaluation de la qualité des recommandations de pratique en médecine fondée sur des données probantes, soit celle du Oxford Centre for Evidence-based Medicine, la même utilisée dans l'élaboration des lignes directrices canadiennes en hématologie et en neurologie [Mydlarski *et al.*, 2006]. Les auteurs se sont réunis à trois reprises afin de réaliser la revue de la littérature et de déterminer les maladies ou les troubles dermatologiques sur lesquels se concentrer. Un panel de sept experts en dermatologie a révisé le tout, en tenant aussi compte de leur expérience clinique et des

connaissances accumulées. Les recommandations de bonne pratique qui en ont résulté avaient pour objet de guider l'utilisation appropriée des IgIV au Canada. Des algorithmes étaient inclus pour chacune des principales maladies examinées et permettaient de visualiser des critères du recours aux IgIV.

Ainsi, sept maladies ont été particulièrement étudiées et le niveau de preuve a été établi à 4, ce qui correspond à des séries de cas (et à des études de cohorte ou à des études cas témoins de faible qualité). Il s'agit de cinq maladies bulleuses mucocutanées auto-immunes (pemphigus vulgaire, pemphigus foliacé, pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde de la membrane muqueuse, épidermolyse bulleuse acquise). À ce groupe s'ajoutent le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse associée à une épidermolyse.

Bien que leur étude soit concentrée sur ces sept maladies, les auteurs ont reconnu que le recours aux IgIV pouvait constituer un traitement établi de la maladie de Kawasaki et de la dermatomyosite réfractaire aux thérapies immunosuppressives standards (maladies plus souvent classées en rhumatologie); par contre, l'application à la dermatite atopique restait controversée.

Enfin, les auteurs précisent que d'autres troubles dermatologiques graves et réfractaires au traitement classique pourraient bénéficier du recours aux IgIV (niveau de preuve 4), soit les suivants : urticaire chronique, sclérodermie, lupus érythémateux disséminé, vascularites, scléromyxœdème, myxœdème prétibial, pyodermie gangréneuse et psoriasis. Toutefois, aucune recommandation de pratique n'est formulée dans ces situations.

En 2009, le sous-comité des lignes directrices du Forum européen en dermatologie a examiné l'usage d'IgIV à doses élevées et a produit un document de consensus devant servir d'outil à la prise de décision [Enk, 2009]. Le sous-comité a utilisé les échelles de preuve et de recommandation élaborées par le AHRQ des États-Unis. Les indications établies sont les suivantes :

- formes graves de dermatomyosite, y compris la myosite à inclusions et la polymyosite;
- érythrodermie bulleuse associée à une épidermolyse;
- formes graves des maladies bulleuses auto-immunes (notamment pemphigus vulgaire, pemphigus foliacé, pemphigoïde de la membrane muqueuse, épidermolyse bulleuse acquise; les maladies suivantes sont aussi mentionnées à titre d'indications possibles : pemphigoïde bulleux, pemphigoïde bulleuse à dépôts d'IgA, pemphigus ou pemphigus paranéoplasique);
- syndromes graves de vascularites systémiques (vascularites primaires, dont la granulomatose de Wegener, la polyartérite noueuse, la vascularite à dépôts d'IgA, la maladie de Churg-Strauss et la polyangéite microcospique) et vascularite auto-immune secondaire; syndrome des antiphospholipides en obstétrique et syndrome catastrophique des antiphospholipides;
- formes graves de lupus érythémateux disséminé, dont la néphropathie lupique.

Les auteurs reconnaissent que le recours aux IgIV peut avoir des effets bénéfiques dans le traitement de quelques autres troubles dermatologiques, mais il n'est pas possible pour le moment d'arriver à des conclusions bien fondées. Ces troubles sont les suivants : dermatite atopique, urticaire auto-immun, scléromyxœdème, pyodermie gangréneuse et certaines formes graves de maladies vasculaires.

Une revue non systématique, publiée par des auteurs allemands et couvrant quelques autres spécialités, a aussi reconnu les effets bénéfiques du recours aux IgIV dans le traitement des maladies mucocutanées bulleuses auto-immunes [Hartung *et al.*, 2009]. Par contre, la revue de Fernandez et Kerdel [2007], réalisée aux États-Unis, a abordé les mêmes maladies que le Forum européen en dermatologie, mais se limitait à une revue narrative sans explication méthodologique.

Une revue non systématique, publiée par des cliniciens turcs en 2013, indique des effets bénéfiques dans le traitement de 30 maladies ou troubles dermatologiques (certains pouvant être plutôt rattachés à la rhumatologie), mais seulement 13 sont appuyés par une combinaison d'études, de séries de cas et de rapports de cas [Çakmak *et al.*, 2013]. Cette liste est compatible avec celle du Forum européen en dermatologie. Les critères méthodologiques n'étant pas précisés dans cette revue, il n'est pas possible de confirmer les conclusions exprimées.

2.2.3 Maladies infectieuses

Dans l'étude de Hartung et ses collègues précédemment citée, on a examiné les nombreuses études (y compris des méta-analyses) sur le recours au traitement adjuvant par IgIV pour traiter la septicémie grave et le choc septique [Hartung *et al.*, 2009]. Les auteurs concluent que cette thérapie demeure controversée et que des études additionnelles sont requises avant que son utilisation systématique soit recommandée.

Des cliniciens étatsuniens ont examiné les développements dans la prévention et le traitement des maladies infectieuses impliquant notamment le recours aux Ig humaines polyvalentes ou non spécifiques ou aux Ig spécifiques (extraites du plasma de sujets infectés convalescents [Stiehm *et al.*, 2010; Keller et Stiehm, 2000]. Les remarques présentées ici ne concernent que l'utilisation d'Ig polyvalentes. La revue, dont la méthodologie n'est pas précisée, conclut à des effets bénéfiques du traitement prophylactique par IgIV dans les infections bactériennes : infections respiratoires streptococciques, bien que ce traitement ne soit pas recommandé (mention « non recommandé »), et dans les infections virales : infection à parvovirus B19 et encéphalomyélite (mention « bénéfice possible »); et rougeole.

Si le traitement par IgIV est curatif, les effets sont bénéfiques dans les indications suivantes :

- Infections bactériennes :
  - infections à streptocoques : infections respiratoires (non recommandé),
  - infection à *C. difficile* (bénéfice probable),
  - infections à staphylocoques : syndrome du choc toxique, résistance aux antibiotiques (non recommandé) et *staphylococcus epidermidis* chez le nouveau-né (bénéfices possibles),
  - syndrome du choc toxique (bénéfice probable),
  - septicémie du nouveau-né (bénéfice probable),
  - choc associé à des soins intensifs, à une chirurgie majeure ou à un traumatisme (bénéfice possible, mais traitement non recommandé);
- Infections virales :
  - infection à parvovirus B19 (non recommandé),
  - infections à entérovirus : infection chez le nouveau-né (bénéfice possible), encéphalomyélite chez les patients immunodéprimés (bénéfice probable).

Enfin, une revue plus récente a examiné le recours aux IgIV en présence d'infections réfractaires ou difficiles à traiter [Ferrara *et al.*, 2012]. Bien que les auteurs ne précisent pas leur méthodologie, ils précisent la nature des preuves relatives à chaque type d'infection étudié ainsi que les questions qui restent en suspens et le besoin d'études additionnelles. Dans les quatre situations suivantes, la preuve d'effets bénéfiques découle d'ECA : immunodéficiences humorales primaires, virus du VIH chez l'enfant, septicémie chez l'adulte et transplantation de cellules souches hématopoïétiques (réduction des maladies à cytomégalovirus). Dans les cinq types d'infections suivants, la preuve est plus faible (études de cohortes à faible effectif,

rétrospectives ou non comparatives) : maladies associées au parvovirus B19, virus de l'encéphalite du Nil occidental, virus respiratoire syncytial, colite à *C. difficile* et VIH chez l'adulte. Dans le cas d'infections à mycobactéries et à Nocardia et des infections respiratoires fongiques, les effets positifs ne sont décrits que dans des rapports de cas et devront être confirmés dans des études de plus grande taille bien conçues.

2.2.4 Rhumatologie

Trois revues narratives ont été repérées; cependant, leur qualité est diminuée par l'absence de précisions sur la méthodologie. Hartung et ses collègues [2009] concluent que des maladies associées à des vascularites systémiques associées aux ANCA (granulomatose de Wegener, polyangéite microcospique et le syndrome de Churg-Strauss) ont bénéficié du recours aux IgIV, mais que des études additionnelles sont requises.

La deuxième revue, réalisée par des auteurs anglais, porte spécifiquement sur l'utilisation d'IgIV à dose élevée et elle conclut à un effet bénéfique suffisamment démontré des IgIV dans le traitement de trois maladies, en tenant compte du type d'études [Vaitla et McDermott, 2010]. Ces maladies sont les suivantes : maladie de Kawasaki, dermatomyosite juvénile et dermatomyosite adulte. Des effets bénéfiques sont observés dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde juvénile et de la maladie de Still, de la sclérodermie systémique, du syndrome des antiphospholipides et du purpura d'Henoch-Schonlein, mais l'incertitude qui persiste ne pourra être dissipée que par des études additionnelles. Par contre, le traitement par IgIV peut constituer une option thérapeutique pour des maladies réfractaires au traitement classique, dont le lupus érythémateux disséminé, la polymyosite et la vascularite systémique associée aux ANCA. Aucun effet bénéfique n'a été observé dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde adulte.

La troisième étude a été publiée par des cliniciens de l'Inde et leur examen de la littérature leur a permis de classer les indications en rhumatologie selon trois groupes [Bayry *et al.*, 2011]. Le premier groupe est constitué des indications bien établies : maladie de Kawasaki, dermatomyosite (résistant aux stéroïdes ou agressive), vascularite systémique associée aux ANCA, syndrome de l'homme raide. Le deuxième groupe comprend des indications potentielles : arthrite idiopathique juvénile systémique, vascularites systémiques, polymyosite, lupus érythémateux systémique (afin de maintenir la rémission), syndrome catastrophique des antiphospholipides, complications neurologiques associées au syndrome de Sjögren. Enfin, le troisième groupe précise les non-indications : myosite à inclusions, sclérodermie systémique, syndrome des antiphospholipides et arthrite juvénile.

2.2.5 Transplantation

La revue allemande déjà citée a aussi abordé l'utilisation combinée d'IgIV et du rituximab dans le contexte de la transplantation, soit afin de prévenir le rejet humoral chez des patients fortement immunisés (système HLA) et devant subir une transplantation, soit afin de traiter le rejet humoral post-transplantation [Hartung *et al.*, 2009]. Selon les études analysées, les auteurs concluent à l'efficacité du traitement.

2.2.6 Neurologie

Depuis la parution, en 2007, des lignes directrices canadiennes du CCN sur le recours aux IgIV en neurologie, de nombreux autres documents analogues ont été publiés dans différentes parties

du monde. Elles seront chacune décrites brièvement dans leurs volets contextuels et méthodologiques, mais leurs résultats sont résumés dans un tableau comparatif (voir le tableau 19 à la fin de la présente section), dont la colonne de référence présente les recommandations canadiennes.

En 2008, un groupe de travail de la fédération européenne des sociétés de neurologie, l'*European Federation of Neurological Societies* (EFNS), a publié ses propres lignes directrices [Elovaara *et al.*, 2008]. La recherche documentaire a couvert la période se terminant en décembre 2007. La méthodologie suivait les principes du guide déjà mis au point par l'EFNS et classait les niveaux de preuve en quatre catégories ((I, II, III et IV) et la force des recommandations selon trois degrés (A, B et C), auxquels s'ajoutait la qualification « point de bonne pratique (PBP) » lorsque la preuve restait, malgré tout, insuffisante (la description de ces grilles, élaborées originellement par l'association américaine de neurologie, l'*American Association of Neurology* (AAN), est présentée dans la section A.4 de l'annexe A). Les résultats montrent une recommandation favorable dans le traitement de l'épilepsie infantile réfractaire et de la neuropathie démyélinisante associée à une gammapathie monoclonale IgM dite bénigne, et ajoutent que le syndrome postpolio constitue une indication positive de recours aux IgIV.

Le groupe consultatif d'experts en neurologie, mis sur pied dans la région de l'Asie-Pacifique en décembre 2003, a diffusé des prises de position consensuelles sur le recours aux IgIV [APINAB, 2008]. Un premier rapport de consensus couvrant 13 maladies neurologiques avait été produit en 2004 alors que le deuxième rapport, publié en 2008, ajoutait 5 maladies. Le groupe a coté les études répertoriées selon une échelle de preuve à 5 niveaux (cette échelle est décrite dans la section A.5 de l'annexe A). Une fiche a été élaborée concernant chacune des maladies et comprend les éléments suivants : brève description du contexte, résumé du processus diagnostique, revue de la littérature sur les thérapies pertinentes, revue détaillée du recours thérapeutique aux IgIV, interprétation des études selon l'approche de données probantes, énoncé de consensus sur la place des IgIV dans le traitement, y compris la perspective clinique d'experts concernés. La comparaison avec les lignes directrices canadiennes montre très peu de différences.

La revue narrative produite par des membres anglais et étatsuniens d'un groupe de la Collaboration Cochrane en maladies neuromusculaires n'a abordé qu'un petit nombre de maladies [Hughes *et al.*, 2009]. Ces auteurs n'ont précisé ni leur stratégie de recherche documentaire ni leur méthodologie d'analyse, bien qu'ils citent plusieurs revues systématiques Cochrane. Si l'efficacité et la sécurité des IgIV sont bien démontrées dans le traitement du syndrome de Guillain-Barré et de la PIDC, plusieurs questions demeurent au sujet de la dose, de la fréquence et de la durée du traitement. Enfin l'application possible des IgIV à la maladie d'Alzheimer est examinée : des changements observés sur le plan moléculaire ont été accompagnés d'améliorations dans les fonctions cognitives. Toutefois, ces résultats devront être confirmés par des ECA de grande taille, qui sont déjà en cours.

Aux États-Unis, l'association de médecine neuromusculaire et électrodiagnostique, l'American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM), a mis sur pied un comité ad hoc formé de neurologues en vue de rédiger un document de consensus sur le recours aux IgIV dans le traitement des affections neuromusculaires [Donofrio *et al.*, 2009]. Les travaux ont été réalisés selon une approche Delphi modifiée, prévoyant quatre séries d'interactions. La recherche documentaire couvrait les études publiées depuis 1996 ainsi que la base de données des revues systématiques Cochrane, mais la date limite n'est pas précisée. L'échelle de niveau de preuve comportait quatre catégories (I, II, III et IV), dont la description détaillée est présentée

dans la section A.6 de l'annexe A.

Malgré plusieurs points de similarité avec les lignes directrices canadiennes, ces auteurs ajoutent plusieurs indications, lesquelles, toutefois, ne s'appuient que sur une preuve faible de niveau IV.

Dans le contexte de la publication, en 2011, d'un manuel sur les troubles auto-immuns, une neurologue grecque, K. G. Yiannopoulou, a produit une revue sur le rôle des IgIV dans le traitement des maladies neurologiques [Yiannopoulou, 2011]. Toutefois, aucune précision n'est apportée sur la recherche documentaire ou sur la méthodologie, bien que l'auteure semble suivre les échelles de niveau de preuve ou de degré des recommandations de l'EFNS.

Les dernières lignes directrices publiées l'ont été en 2012 par le sous-comité Therapeutics and Technology Assessment de l'académie américaine de neurologie, l'American Academy of Neurology (AAN) chargé de l'évaluation des technologies et des pratiques thérapeutiques [Patwa *et al.*, 2012]. La méthodologie d'appréciation de la qualité des données probantes était celle utilisée par l'AANEM et l'EFNS, sauf qu'elle ajoute une cinquième exigence concernant des essais de non-infériorité ou d'équivalence (voir la section A.4 de l'annexe A). L'échelle des degrés de recommandation comprend les mêmes catégories de base, soit A, B et C, mais y ajoute la catégorie U (données inadéquates ou contradictoires; selon les connaissances actuelles, l'efficacité du traitement n'est pas démontrée).

La recherche documentaire a couvert la période de 1966 à 2009 et incluait aussi les revues et les méta-analyses afin de s'assurer d'inclure toutes les études pertinentes. Les résultats des travaux de ce sous-comité montrent que seulement 7 affections sont considérées comme des indications positives de recours aux IgIV et que, concernant 6 autres affections, aucune recommandation ne peut être faite, faute de données probantes à la fois concluantes et suffisantes.

Tableau 19 Portrait comparatif des prises de position en neurologie, par auteur et par maladie

ORGANISME OU AUTEUR	CCN	EFNS	APINAB	HUGHES	AANEM	YIANNOPOULOU	AAN
PAYS OU RÉGION	Canada	Europe	Asie Pacifique	Angleterre	États-Unis	Grèce	États-Unis
TYPE DE DOCUMENT	LD	LD	Consensus	Revue	Consensus	Revue/recomm.	LD
ANNÉE DE PUBLICATION	2007	2008	2008	2009	2009	2011	2012
MALADIES EXAMINÉES DANS LE DOCUMENT DU CCN							
Adrénoleukodystrophie	N. R.						
Autisme	N. R.						
Dermatomyosite	✔	✔ **(B)**	✔	Efficace	✔ **(I)**	✔ Établi	✔ **(C)**
Encéphalomyélite disséminée aiguë	✔	✔ **(PBP)**	✔			✔ Option	
Encéphalite de Rasmussen	✔	✔ **(PBP)**	✔ (adulte)			Preuve faible (R)	
Épilepsie infantile réfractaire (y compris le syndrome de Landau et Kleffner)	N. R.	✔ **(PBP)**	✔ (option)			Preuve faible (R)	
Myasthénie grave	✔	✔ **(A)**	✔	Efficace	✔ **(I)**	✔ Établi	✔ **(B)**
Myosite à inclusions	N. R.	N. R.	**?**	Inefficace		Preuve faible (AR)	**AR (U)**
Neuropathie démyélinisante associée à une gammapathie monoclonale IgM dite bénigne	N. R.	✔ **(B)**	✔ (option)		✔ **(IV)**	✔ Établi	**AR (U)**
Neuropathie diabétique (sans phénotype PIDC, y compris la névrite brachiale idiopathique)	N. R.		✔ (option)		✔ **(IV)**	Preuve faible (AR)	**AR (U)**
Neuropathie motrice multifocale	✔	✔ **(A)**	✔		✔ **(I)**	✔ Établi	✔ **(B)**
Polymyosite	✔	✔ **(C)**	✔	Efficace (?)	✔ **(IV)**	Option (AR)	**AR (U)**
Polyneuropathie de maladie grave	N. R.						
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	✔ (c. d.) ✔ (l. d.)	✔ **(A)**	✔ (c. d.) **?** (l. d.)		✔ **(I)**	✔ Établi	✔ (l. d.) **(A)**
Sclérose amyotrophique latérale	N. R.		N. R.				

ORGANISME OU AUTEUR	CCN	EFNS	APINAB	HUGHES	AANEM	YIANNOPOULOU	AAN
PAYS OU RÉGION	Canada	Europe	Asie Pacifique	Angleterre	États-Unis	Grèce	États-Unis
TYPE DE DOCUMENT	LD	LD	Consensus	Revue	Consensus	Revue/recomm.	LD
ANNÉE DE PUBLICATION	2007	2008	2008	2009	2009	2011	2012
Sclérose en plaques (forme cyclique, résistante au traitement classique, grossesse, postpartum)	✔	✔ **(B)** ✔ **(PBP)**	✔			Option (AR)	
Syndrome de Guillain-Barré (et autres variantes)	✔	✔ **(A)**	✔	Efficace	✔ **(I)** (adulte) ✔ **(II)** (enfant)	✔ Établi	✔ **(A)** (adulte) ✔ **(U)** (enfant)
Syndrome de Miller Fisher	✔				✔ **(IV)**		**AR (U)**
Syndrome de l'homme raide	✔	✔ **(A)**	✔		✔ **(I)**	✔ Établi	
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	✔	✔ **(PBP)**	✔		✔ **(I)**	✔ Option	✔ **(C)**
Syndrome opsomyoclonique	✔	✔ **(PBP)**	✔			✔ Option	
Syndrome POEMS	N. R.						
Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)	N. R.						
AUTRES MALADIES							
Encéphalite concentrique de Balo						Preuve faible (AR)	
Maladie d'Alzheimer				Études en cours		Études en cours	
Narcolepsie						Preuve faible (AR)	
Neuromyélite optique (maladie de Devic)			**?** (option)			Preuve faible (AR)	
Neuromyotonie (syndrome d'Isaacs)		**?**	N. R.			Preuve faible (AR)	
Neuropathie associée à la cryoglobulinémie					✔ **(IV)**		
Neuropathies chroniques auto-immunes					✔ **(IV)**		
Neuropathie démyélinisante associée à des para-			✔		✔ **(IV)** (IgG)		

ORGANISME OU AUTEUR	CCN	EFNS	APINAB	HUGHES	AANEM	YIANNOPOULOU	AAN
PAYS OU RÉGION	Canada	Europe	Asie Pacifique	Angleterre	États-Unis	Grèce	États-Unis
TYPE DE DOCUMENT	LD	LD	Consensus	Revue	Consensus	Revue/recomm.	LD
ANNÉE DE PUBLICATION	2007	2008	2008	2009	2009	2011	2012
protéines Ig monoclonales (IgG ou IgA) (voir **PIDC**)							
Neuropathie vasculaire périphérique						Preuve faible (AR)	
Neuropathies idiopathiques					✔ **(IV)**		
Syndrome de fatigue chronique			N. R.				
Syndrome de Sjögren						Preuve faible (AR)	
Syndrome postpolio		✔				✔ Option	**AR (U)**
Troubles neurologiques néoplasiques (ataxie cérébelleuse, encéphalite limbique, neuropathies sensitives et sensitivomotrices)		**?**	**?** (option)			Preuve faible (AR)	

✔ : indication recommandée; **?** : incertitude, bien que l'IgIV puisse avoir un certain rôle thérapeutique; A, B, C ou U : degré de recommandation (voir le texte principal); AR : absence de recommandation; c. d. : traitement de courte durée; l. d. : traitement de longue durée; LD : lignes directrices; NR : indication non recommandée; PBP : point de bonne pratique; R : recommandation présente; recomm. : recommandation; **I, II** et **IV** : niveau de preuve (voir le texte principal).

AAN : American Academy of Neurology [Patwa *et al.*, 2012] : AANEM : Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine [Donofrio *et al.*, 2009]; APINAB : Asia Pacific Immunoglobulins in Neurology Advisory Board [APINAB, 2008]; CCN : Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins [Feasby *et al.*, 2007]; EFNS : European Federation of Neurological Societies [Elovaara *et al.*, 2008]; Hughes [Hughes *et al.*, 2009]; Yiannopoulou [Yiannopoulou, 2011].

3 DISCUSSION

3.1 Expériences de gestion de l'utilisation des IgIV

3.1.1 Les principaux constats sur la mise en œuvre des expériences

Bien que l'approvisionnement en IgIV pose un défi majeur, il ne fait pas l'objet de la présente note et il appartient aux organismes responsables (soit, au Québec, le MSSS et Héma-Québec), de continuer leurs efforts en vue d'y faire face. Quoi qu'il en soit, la nécessité d'une gestion optimale de l'utilisation de ce produit « limité » s'impose, compte tenu de l'augmentation des besoins cliniques et des contraintes de disponibilité et de coût. Les huit expériences gouvernementales décrites dans la présente note permettent de tirer plusieurs constats sur la mise en œuvre d'une stratégie ou d'un programme de gestion de l'utilisation des IgIV.

À l'égard de la conception de la stratégie d'utilisation des IgIV

Les six éléments essentiels suivants caractérisent la conception des différentes stratégies élaborées par les différentes administrations gouvernementales :

- L'initiative de ces stratégies est prise par le ministère responsable de la santé : il s'agit d'un service public, dont le financement et la disponibilité doivent être assurés et auquel un accès raisonnable doit être garanti, en autant qu'il soit nécessaire sur le plan médical.
- La stratégie de gestion de l'utilisation des IgIV est conçue et mise en œuvre en partenariat par la communauté médicale, l'organisme responsable de l'approvisionnement, les établissements de santé et le ministère responsable de la santé.
- L'élément central de la stratégie est l'élaboration et l'application de lignes directrices qui soutiennent une utilisation qui se fait selon les besoins cliniques, une pratique médicale appropriée et l'état des connaissances médicales.
- Les priorités d'utilisation dans le traitement des différentes maladies sont hiérarchisées de manière à pouvoir faire face à des pénuries éventuelles de l'approvisionnement en IgIV.
- Des mécanismes administratifs de gestion sont mis en place dans les établissements afin d'appuyer l'utilisation appropriée des IgIV et en réduire les pertes au minimum.
- Un mécanisme est mis en place afin de recueillir les données cliniques et d'utilisation, de suivre et d'analyser les résultats de la stratégie et d'en informer toutes les parties concernées.

À l'égard de l'élaboration et de la mise en œuvre des lignes directrices

Voici les éléments principaux qui caractérisent ce volet :

- Le fondement de l'élaboration des lignes directrices sur IgIV est constitué par les meilleures données probantes disponibles sur leur efficacité, leur innocuité et leur sécurité relatives dans le traitement de maladies spécifiques, c'est-à-dire que les IgIV sont comparées aux autres options thérapeutiques disponibles.

- L'absence ou presque de données probantes de qualité portant sur le recours aux IgIV dans le traitement de maladies rares fait en sorte qu'il sera appuyé uniquement par des consensus d'experts en fonction de leur expérience clinique.
- Les données probantes publiées sont aussi la source privilégiée des renseignements sur les modes d'administration des IgIV, bien qu'il faille, dans plusieurs situations, les tirer de l'expérience clinique.
- Les lignes directrices sont élaborées selon un processus rigoureux, faisant intervenir principalement des cliniciens des principales spécialités concernées et des spécialistes en méthodologie, mais également des représentants d'autres parties prenantes, dont des administrateurs. Les documents produits en fonction des données probantes disponibles sont ensuite soumis en consultation à un groupe formé d'un plus grand nombre de cliniciens avant d'être finalisés et diffusés.
- Lorsque les lignes directrices sont élaborées dans le contexte d'une stratégie gouvernementale, elles permettent de définir les indications de recours aux IgIV en les catégorisant selon le niveau de preuve, y compris une catégorie de non-indications, c'est-à-dire des situations ou des maladies dans le traitement desquelles le recours aux IgIV n'est pas recommandé.
- Les mécanismes et les outils administratifs, élaborés dans les établissements, le sont de façon à faciliter le respect des lignes directrices et de la hiérarchie de priorités.
- Une mise à jour régulière des lignes directrices et des critères d'utilisation qui leur sont associés est assurée afin de suivre l'évolution de la recherche en matière d'IgIV et des autres options thérapeutiques.

À l'égard de la hiérarchisation des priorités

Plusieurs des administrations examinées dans la présente note ont défini, au-delà des catégories d'indications selon le niveau de preuve, une hiérarchie de priorités devant être mise en œuvre en situation de pénurie.

- De façon générale, les priorités sont établies en considération de la survie du patient ou de la réduction optimale de la morbidité.
- Les critères additionnels considérés dans la hiérarchisation sont les suivants : prédominance du recours aux IgIV en tant que traitement (en première intention ou à titre de seule option établie), urgence vitale, échec des autres options thérapeutiques ou situation de dernier recours, et résultats cliniques observés.
- Dans les expériences observées, les situations de grave pénurie ne se sont pas produites. Toutefois, il est clair que les administrations exigeront un respect rigoureux des priorités dans les indications s'il se produisait effectivement une pénurie.

À l'égard de la prescription des IgIV

- La responsabilité fondamentale du médecin à l'égard du recours aux IgIV dans le traitement de tout patient est maintenue et même accrue, en tenant compte du possible recours à d'autres options thérapeutiques.
- L'administration d'IgIV ne peut être refusée à aucun patient lorsque la preuve de son efficacité et de son innocuité est établie.

- La prescription d'IgIV est réservée aux médecins spécialistes.
- Le médecin prescripteur suit les règles établies dans son établissement concernant toute demande de recours aux IgIV en vue de l'amorce, de la poursuite ou de la cessation du traitement. Toute décision concernant la poursuite ou la cessation du recours aux IgIV s'appuie sur une évaluation régulière des résultats cliniques.
- L'absence d'information sur les risques de substitution d'un produit (une préparation commerciale spécifique) favorise le maintien du recours à un seul produit chez un même patient.

À l'égard des mécanismes et des outils administratifs

Les administrations responsables de la stratégie ou du programme de gestion de l'utilisation ont mis en place des mécanismes et des outils en vue de favoriser le plus possible la gestion de l'utilisation rationnelle des IgIV. Voici les principaux éléments observés :

- Un formulaire de demande d'IgIV est en usage dans les établissements participant à la stratégie. Ce formulaire, le plus souvent uniformisé sur tout le territoire, précise les indications prioritaires, considérées comme préapprouvées en autant que les conditions préalables soient satisfaites, et indique la dose et la durée du traitement normalement prévues. La dose réelle, qui tient compte du poids du patient, doit être calculée et inscrite.
- Pour Concernant toute autre indication comprise dans les autres catégories prévoyant un recours aux IgIV, l'approbation à un niveau supérieur de décision est requise. La plupart du temps, dans les établissements, cette responsabilité est confiée à un comité créé à cette fin. Les cas litigieux peuvent nécessiter l'intervention d'une instance hors établissement.
- Tout effet indésirable découlant de l'administration d'IgIV doit être noté dans le dossier du patient.
- Un outil servant à calculer la dose appropriée d'IgIV, en se basant sur le poids corporel ajusté du patient (ce qui exige que la taille et le poids du patient soient inscrits) est souvent accessible sur un site Web officiel.
- Dans au moins une des expériences examinées (les provinces de l'Atlantique), un suivi des quantités d'IgIV qui ont dû être jetées a été réalisé, en précisant les raisons.

À l'égard du suivi et de l'évaluation de l'utilisation

- Plusieurs administrations ont mis en place un système de collecte et d'analyse de données sur l'utilisation des IgIV afin de s'assurer du respect des lignes directrices et de fournir de l'information utile à la prise de décision de toutes les parties prenantes, soit les patients, les cliniciens, les autres professionnels de la santé, les administrateurs des établissements, les responsables de l'approvisionnement et les autorités ministérielles.
- Dans les expériences examinées, la base de données sur l'utilisation est le plus souvent indépendante du système de demande d'IgIV et est alimentée par un accès à un site Web sécurisé.
- La base de données est le plus souvent administrée par un organisme central, soit l'organisme responsable de l'approvisionnement en sang et en produits sanguins, le ministère responsable de la santé ou l'organisme de gestion des services de santé (en

Angleterre). La conception et la gestion de la base de données peuvent être effectuées dans le contexte d'une entente contractuelle avec une entreprise privée spécialisée.

- Des éléments clés du degré d'utilité de la base de données sont, entre autres, une conception de la base correspondant le plus possible aux besoins d'information, souvent détaillés, des principales parties prenantes, des mesures visant à assurer la fiabilité et la qualité des données recueillies et la production régulière de rapports sur l'utilisation.

À l'égard de la recherche

La recherche sur les IgIV et les autres options thérapeutiques est un point d'intérêt manifeste pour plusieurs des parties prenantes concernées. Quelques éléments méritent d'être soulignés, dont les suivants :

- La recherche sur les utilisations appropriées d'IgIV est encouragée (Colombie-Britannique) et l'information recueillie dans les bases de données sur le suivi de l'utilisation peut fournir des pistes intéressantes (Angleterre).
- En France, on insiste sur le fait que les indications qui ne sont pas couvertes par une AMM ou qui ne sont pas inscrites dans la LPP fassent l'objet de protocoles thérapeutiques temporaires devant être réévalués après quatre ans.
- Les lignes directrices doivent être régulièrement révisées (par exemple tous les deux ans) afin de s'assurer qu'elles reflètent l'évolution de la recherche ou, dans certains cas, de l'expérience clinique sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV.

3.1.2 Les résultats des expériences

À l'égard des indications appropriées reconnues et de leur hiérarchisation

De façon générale, on constate que les autorités concernées par le recours aux IgIV dans les différents pays et provinces établissent des catégories d'indications dont la plupart sont fondées sur des données probantes explicitement mentionnées et permettant une certaine hiérarchisation selon le niveau de preuve. Dans certains cas, ces autorités associent cette hiérarchie à un processus visant à pallier des situations éventuelles de pénurie d'IgIV. Voici un bref sommaire des indications appropriées, par pays ou par province, y compris l'année de publication la plus récente :

Angleterre (2011)	Présence d'un processus visant à pallier les pénuries d'IgIV ▪ 12 indications prioritaires et préapprouvées (code *rouge*) : 7 en traitement de courte durée et 5 en traitement de longue durée ▪ 20 indications reconnues, mais requérant une approbation en raison d'autres options thérapeutiques disponibles (code *bleu*) : 13 en traitement de courte durée et 7 en traitement de longue durée (dont 2 sont prioritaires en traitement de courte durée) ▪ 27 indications à approuver au cas par cas (code *gris*) ▪ 16 indications non recommandées (code *noir*)
Australie (2012)	Processus centralisé de demande d'IgIV ▪ 12 indications : rôle thérapeutique bien établi des IgIV ▪ 20 indications : rôle thérapeutique émergent ▪ 29 indications : circonstances exceptionnelles de recours aux IgIV ▪ 36 indications non recommandées

Belgique (2011)	Distinction entre la détermination des priorités et le remboursement ▪ 13 indications prioritaires (urgence vitale) : 12 en traitement de courte durée et 1 en traitement de longue durée (indication en traitement de courte durée également) ▪ 16 indications reconnues (risque modéré) : 7 en traitement de courte durée et 9 en traitement de longue durée (dont 5 prioritaires en traitement de courte durée et 2 en traitement de courte durée également) N.B. : 12 indications (3 indications étant dédoublées en traitement de courte durée et de longue durée et 1, selon que des adultes ou des enfants sont traités) sont admissibles au remboursement de la préparation d'IgIV; ce remboursement s'étend à 2 autres indications qui ne sont pas mentionnées ici.
France (2013)	Présence d'un processus visant à pallier les pénuries d'IgIV ▪ 12 indications couvertes par une AMM ▪ 18 indications reconnues concernant des situations hors AMM
Colombie-Britannique (2011)	Processus centralisé de demande d'IgIV ▪ 15 indications approuvées (précisées sur le formulaire de demande) ▪ 8 indications potentiellement indiquées (7 en neurologie et 1 en rhumatologie), dont la poursuite du traitement après 3 mois nécessite une approbation officielle (formulaire prévu à cette fin) ▪ 10 indications non recommandées ou contre-indiquées (précisées sur le formulaire) ▪ 63 autres indications exigeant un examen et une approbation et classées selon le niveau de preuve : 3 de classe I (efficacité établie), 39 de classe II (preuve non concluante d'efficacité, dont 6 ayant un niveau élevé (A), 30, un niveau faible (B)) et 24 (inefficacité démontrée ou aucune preuve d'efficacité)
Ontario (2012)	Processus uniformisé de demande d'IgIV ▪ 20 indications approuvées (précisées sur le formulaire de demande) ▪ 19 indications optionnelles nécessitant l'approbation d'un médecin spécialiste ayant l'expertise appropriée ▪ 9 indications non approuvées (non recommandées, non-indications ou IgIV inefficace)
Provinces de l'Atlantique (2013)	Processus centralisé dans chacune des provinces ▪ 12 indications approuvées (précisées sur le formulaire de demande) ▪ Au moins 15 indications acceptées, bien que non conformes (preuves limitées disponibles) ▪ 39 indications non recommandées
Québec (2005)	Processus décentralisé d'approbation des demandes d'IgIV; plan général visant à pallier des situations de pénurie ▪ 18 indications recommandées ▪ 8 indications controversées

Le tableau 20 présente un aperçu comparatif des indications dites « appropriées », qu'elles requièrent ou non une approbation à un niveau supérieur.

Tableau 20 Aperçu comparatif des indications dans lesquelles le recours aux IgIV est recommandé, par pays ou par province (année de publication des lignes directrices les plus récentes)

SPÉCIALITÉ / INDICATION	ANGLETERRE (2011)	AUSTRALIE (2012)	BELGIQUE (2011)	FRANCE (2013)	COLOMBIE-BRITANNIQUE (2011)	ONTARIO (2012)	PROVINCES ATLANTIQUES (2013)	QUÉBEC (2005)
IMMUNOLOGIE								
Déficits immunitaires primaires	✔ ✔ (l. d.)	✔ ✔	✔ ✔ [p] (c. d.) ✔ ✔ (l. d.)	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔
Déficits en anticorps spécifiques	✔ ✔ (l. d.)	✔						
Déficits immunitaires combinés chez les patients requérant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (et post-greffe)	✔ ✔ (l. d.)	✔ ✔ (post-greffe)	✔ [p] (allo-greffe)	✔ *(allo-greffe)		✔ ✔ ✔ (allo-greffe)		✔ ✔ (allo-greffe)
Déficits secondaires en anticorps	✔ (c. d.) (toutes causes)	✔ ✔			✔ ✔	✔ ✔		
Hémopathies malignes	✔	✔ ✔	✔ [p] (l. d.)				✔ ✔	
Leucémie lymphoïde chronique		✔ ✔	✔ [p] (l. d.)	✔ *				✔ ✔
Myélome multiple		✔ ✔	✔ [p] (l. d.)	✔ *				✔ ✔
Hypogammaglobulinémie secondaire (y compris le déficit immunitaire iatrogène)		✔						
Thymome associé à un déficit immunitaire	✔ ✔ (l. d.)							
HÉMATOLOGIE								
Accident hémolytique post-transfusionnel						✔		
Anémie hémolytique auto-immune	✔ (c. d.)	✔				✔		✔
Hyperhémolyse post-transfusionnelle (cas de drépanocytose)						✔		
Syndrome d'Evans – anémie hémolytique auto-immune associée à une thrombopénie immune		✔						
Hémochromatose néonatale		✔ ✔						

SPÉCIALITÉ / INDICATION	ANGLETERRE (2011)	AUSTRALIE (2012)	BELGIQUE (2011)	FRANCE (2013)	COLOMBIE-BRITANNIQUE (2011)	ONTARIO (2012)	PROVINCES ATLANTIQUES (2013)	QUÉBEC (2005)
Inhibiteurs de la coagulation (allo-anticorps et auto-anticorps)	✔ (c. d.)							✔ ✔
Hémophilie acquise						✔		
Maladie de von Willebrand acquise			✔ [p] (c. d.)	✔ ✔ * ✔				
Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (ictère hémolytique iso-immun)	✔ ✔ (c. d.)		✔ [p] (c. d.)		✔ ✔	✔ ✔		
Neutropénie auto-immune						✔		✔ ✔
Érythroblastopénie chronique acquise (associée au parvovirus B19)	✔ (c. d.)		✔ [p] (c. d.)	✔ ✔		✔ (B19 ou non)		✔ ✔ (B19 ou non)
Purpura post-transfusionnel	✔ (c. d.)	✔	✔ ✔			✔ ✔		✔
Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) ou auto-immun) – adulte et enfant	✔ ✔ c. d.)	✔ ✔ (adulte) ✔ (enfant)	✔ ✔ [p]	✔ ✔ [p] ✔ *	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔
PTI aigu (et persistant) – adulte et enfant	✔ ✔ c. d.)	✔ ✔ (adulte) ✔ (enfant)			✔ ✔	✔ ✔		✔ ✔
PTI associé à la grossesse	✔ ✔ (c. d.)	✔ ✔ (adulte)					✔ ✔	
PTI chronique – adulte et enfant		✔ ✔ (adulte) ✔ (enfant)			✔ ✔	✔ ✔		✔ ✔
Syndrome hémophagocytaire	✔ (c. d.)	✔				✔		
Syndrome hémolytique urémique et purpura thrombopénique thrombotique						✔		
Thrombopénie fœto-maternelle allo-immune	✔ ✔ (l. d.)	✔	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔		✔
Thrombopénie néonatale allo-immune	✔ ✔ (l. d.)	✔	✔ [p]	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔		✔

SPÉCIALITÉ / INDICATION	ANGLETERRE (2011)	AUSTRALIE (2012)	BELGIQUE (2011)	FRANCE (2013)	COLOMBIE-BRITANNIQUE (2011)	ONTARIO (2012)	PROVINCES ATLANTIQUES (2013)	QUÉBEC (2005)
NEUROLOGIE								
Choriorétinopathie de type birdshot				✔				✔
Encéphalopathie aiguë disséminée		✔				✔		
Myasthénie grave	✔ (c. d.)	✔ ✔	✔ ✔ [p] (l. d.) ✔ [p] (c. d.)	✔ *	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	✔ (c. d.)	✔ ✔		✔	✔	✔		✔
Myopathies inflammatoires	✔ (c. d.)	✔ ✔			✔			
Myosite à inclusions	✔ (c. d.)	✔ ✔		✔ *	(non comprise)			✔
Polymyosite	✔ (c. d.)	✔ ✔		✔ *		✔		
Dermatomyosite (voir *Rhumatologie*)	✔ (c. d.)	✔ ✔				✔ ✔ (adulte)		
Neuropathie démyélinisante associée à des paraprotéines Ig (IgM, IgG ou IgA)	✔ ✔ (c. d.) ✔ (l. d.)	✔ (IgM)						
Neuropathie diabétique grave du plexus radiculaire					✔			
Neuropathie motrice multifocale	✔ (l. d.)	✔ ✔	✔ ✔ [p] (l. d.) ✔ [p] (c. d.)	✔ *	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique	✔ ✔ (c. d.) ✔ (l. d.)	✔ ✔	✔ ✔ [p] (l. d.) ✔ [p] (c. d.)	✔ *	✔ ✔ ✔ (possible ou atypique)	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔
Sclérose en plaques		✔	✔ [p]			✔	✔ ✔	
Syndrome de Guillain-Barré	✔ ✔ (c. d.)	✔ ✔ (et variantes)	✔ ✔ [p]	✔ ✔ (enfant) ✔ *(adulte)	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔
Syndrome de Miller-Fisher				✔ *	✔ ✔		✔ ✔	
Syndrome de l'homme raide	✔ (l. d.)	✔ ✔		✔ *	✔	✔	✔ ✔	✔

SPÉCIALITÉ / INDICATION	ANGLETERRE (2011)	AUSTRALIE (2012)	BELGIQUE (2011)	FRANCE (2013)	COLOMBIE-BRITANNIQUE (2011)	ONTARIO (2012)	PROVINCES ATLANTIQUES (2013)	QUÉBEC (2005)
Syndrome de Rasmussen (encéphalite auto-immune)	✔ (l. d.)					✔		
Syndrome opsomyoclonique		✔						
Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)						✔		
Uvéite auto-immune	✔ (c. d.)							
DERMATOLOGIE								
Érythrodermie bulleuse associée à une épidermolyse – syndrome de Stevens-Johnson	✔ ✔ (c. d.)	✔				✔		
Maladies immunobulleuses	✔ (l. d.)							
Épidermolyse bulleuse acquise	✔ (l. d.)							
Pemphigoïde bulleuse	✔ (l. d.)	✔						
Pemphigoïde bulleuse à dépôts d'IgA	✔ (l. d.)							
Pemphigoïde cicatricielle		✔		✔				
Pemphigus foliacé	✔ (l. d.)	✔		✔				
Pemphigus vulgaire	✔ (l. d.)	✔		✔	✔ ✔	✔ ✔ (et variantes)		
Pemphigus (autres types)				✔				
RHUMATOLOGIE								
Dermatomyosite adulte et juvénile	✔ (c. d.)		✔ ✔ [p]	✔ *	✔ ✔ (juvénile)	✔ ✔ (juvénile)		✔
Maladie de Kawasaki	✔ ✔ (c. d.)	✔ ✔	✔ ✔ [p] (c. d.)	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔	✔ ✔

SPÉCIALITÉ / INDICATION	ANGLETERRE (2011)	AUSTRALIE (2012)	BELGIQUE (2011)	FRANCE (2013)	COLOMBIE-BRITANNIQUE (2011)	ONTARIO (2012)	PROVINCES ATLANTIQUES (2013)	QUÉBEC (2005)
Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement classique				✔ *				
Vascularite systémique nécrosante associée aux ANCA		✔		✔ *				
INFECTIOLOGIE								
Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH				✔ *				✔ ✔
Infections entériques graves ou multirécidivantes à *C. difficile*	✔ (c. d.)							✔ ✔
Prophylaxie des sujets à risque après une exposition à un cas de rougeole				✔ ✔				
Staphylococcémie nécrosante (associée à la leucocidine de Panton Valentin)	✔ (c. d.)							
Syndrome de choc toxique associé à une infection à streptocoques ou à staphylocoques	✔ (c. d.)	✔			✔ ✔	✔ ✔		✔ ✔
TRANSPLANTATION (ORGANE PLEIN)								
Transplantation (rein, cœur ou poumon)	✔ (c. d.)							
Rein (traitement curatif du rejet humoral)	✔ (c. d.)	✔		✔ *		✔ ✔		✔ ✔
Rein (prophylaxie du rejet humoral)	✔ (c. d.)	✔		✔ *		✔		
Rein (désimmunisation en attente de greffe)	✔ (c. d.)			✔		✔ ✔		
AUTRE SPÉCIALITÉ								
Bloc cardiaque congénital auto-immun ou myocardite pédiatrique	✔ (c. d.)							

Légende : ✔ ✔ **:** indications prioritaires où le rôle thérapeutique des IgIV est bien établi, il y a urgence vitale ou le recours aux IgIV est reconnu comme traitement de première intention;
✔ **:** indications où le recours aux IgIV est une option thérapeutique reconnue, appuyée par des données probantes; * indications non prioritaires, mais réservées aux urgences vitales ou en cas d'échec

des autres options thérapeutiques; ombré : sous-catégories incluses dans une catégorie et explicitement mentionnées.

Abréviations : c. d. : traitement de courte durée; enfant : enfant de moins de 16 ans; l. d. : traitement de longue durée; p : parfois, c'est-à-dire réservé à des cas choisis répondant à des critères précis.

Note : en ce qui concerne la Colombie-Britannique, les trois indications suivantes n'ont pas été intégrées dans le tableau, puisqu'elles ne concernent que cette province et n'ont pas été abordées dans le premier guide d'utilisation des IgIV [BC PBCO, 2002] : canalopathie potassique voltage-dépendante, neuropathie sensitive ou ganglionopathie et neuropathie vasculaire réfractaire.

À l'égard du suivi de l'utilisation et du respect des lignes directrices

L'importance du suivi de l'utilisation des IgIV et de sa conformité aux lignes directrices établies a déjà été soulignée, mais qu'en est-il vraiment de l'implantation d'un tel système de suivi et des résultats sur le plan d'une utilisation appropriée des IgIV? Voici quelques brèves indications sur ces éléments :

Angleterre	▪ Présence d'une base de données et publication d'un rapport annuel ▪ Répartition de l'utilisation d'IgIV en 2012 selon les catégories d'indications (codes) : • Code *rouge* (prioritaires) : 47,1 %; • Code *bleu* (reconnues, mais approbation requise) : 41,1 %; • Code *gris* (approbation au cas par cas) : 9,5 %; • Code *noir* (non recommandées) : 2,3 %
Australie	▪ À partir des données existantes, des rapports annuels sur l'utilisation sont produits. ▪ Un projet de mise en place d'une base de données centralisée sur les demandes d'IgIV et les résultats cliniques est en cours de réalisation. ▪ Répartition de l'utilisation d'IgIV en 2011-2012 selon les catégories d'indications : • rôle thérapeutique établi : 84 %; • rôle émergent : 13,3 %; • circonstances exceptionnelles : 2,6 %; • non recommandée : 0,1 %
Belgique	▪ Aucune structure centralisée de collecte et d'analyse de données sur l'utilisation d'IgIV ▪ Donnée unique publiée dans un article sur l'utilisation en 2008 : • utilisation conforme (situation d'AMM) : 68,8 %
France	▪ Aucune donnée disponible à l'échelle nationale ou régionale sur l'utilisation ▪ Données publiées dans un rapport unique décrivant l'utilisation d'IgIV en 2008, selon les catégories d'indications : • couvertes par l'AMM et la LPP : 77 %; • situations hors AMM temporairement acceptables (avec PTI) : 17 %; • situations hors AMM et données insuffisantes (sans PTI) : 5,5 %; • situations non acceptables : 0,8 %.
Colombie-Britannique	▪ Données d'utilisation générées à partir du module IgIV du registre central des transfusions ▪ Donnée unique publiée dans une affiche par du personnel du BC PBCO sur l'utilisation d'IgIV de 2003 à 2009 : • indications appropriées : de 86 % à 88 %
Ontario	▪ Données d'utilisation sur une période de 3 mois collectées dans le contexte d'audits impliquant la participation volontaire des hôpitaux (en 2007 et 2012) ▪ Répartition de l'utilisation d'IgIV en 2012, selon la catégorie d'indications : • utilisations conformes (situations d'AMM) : 54,9 %; • utilisations non conformes, indications potentielles selon la preuve disponible : 33,1 %; • utilisations non conformes, non approuvées : 11,2 %; • indication inconnue : 0,7 % ▪ Répartition de l'utilisation d'IgIV, en 2012, selon le respect des lignes directrices : • indications approuvées : 86,4 %; • options recommandées : 1,8 %; • indications non approuvées : 11,6 %

Provinces de l'Atlantique	▪ Présence d'une base de données sur l'utilisation d'IgIV et d'IgSC ▪ Répartition de l'utilisation d'Ig, en 2012-2013, selon les catégories d'indications : • approuvées (conformes ou potentielles) : 96,9 %; • non approuvées (non conformes et non indiquées) : 2,6 %
Québec	▪ Présence de données trimestrielles recueillies pour le compte d'Héma-Québec ▪ Répartition de l'utilisation d'Ig, en 2012-2013, selon les catégories d'indications : • utilisation conforme : 52,7 %; • utilisation non conforme, mais indications approuvées par le CCNMT : 36,8 %; • autres indications : 10,6 %

À l'égard de la croissance de l'utilisation et de l'importance des indications en neurologie

La croissance du recours aux IgIV et l'importance grandissante des indications en neurologie posent problème dans différents pays et régions. Quelques éléments d'information pouvant être dégagés des expériences examinées sont présentés dans le tableau 21.

Tableau 21 Croissance de l'utilisation d'IgIV et importance des indications en neurologie – aperçu comparatif

PAYS OU PROVINCE	CROISSANCE ANNUELLE SELON L'UTILISATION TOTALE OU PAR HABITANT		PROPORTION DES INDICATIONS EN NEUROLOGIE DANS L'UTILISATION TOTALE
	PÉRIODE COUVERTE	TAUX	
ANGLETERRE	2010-2011 (19 mois) – 2012	5 % (total)	43,2 % (2012)
AUSTRALIE	2003-2004 – 2010-2011	11,6 % (total)	43,0 % (2010-2011)
BELGIQUE	2004 – 2007	5 % (total)	23,4 % (2007)
FRANCE	1997 – 2008	10,2 % (total)	≈ 44 % (2008) (concernant l'AP-HP seulement)
COLOMBIE-BRITANNIQUE	2003-2004 – 2009 – 2010 2009-2010 – 2012 – 2013	9,2 % (par habitant) 2,9 % (par habitant)	36 % (2011-2012)
ONTARIO	2008-2009 – 2012-2013	4,3 % (par habitant)	41,7 % (2012)
PROVINCES DE L'ATLANTIQUE	2009-2010 – 2012-2013	5,7 % (par habitant)	43,8 % (2012-2013)
QUÉBEC	2008-2009 – 2012-2013	9,1 % (total) 7,8 % (par habitant)	36,7 % (2012-2013)

Les expériences indiquées dans le tableau 21 sont de deux types et trois de ces expériences (Australie, France et Québec) montrent que, malgré la présence de lignes directrices, la croissance de l'utilisation d'IgIV tourne autour de 10 % par année. Les autorités gouvernementales australiennes ont réagi en mettant sur pied une démarche de révision touchant particulièrement la gouvernance clinique. L'autre groupe d'expériences (Angleterre, Colombie-Britannique, Ontario et provinces de l'Atlantique) témoigne de l'effet de mise en place

d'une stratégie plus serrée de la gestion de l'utilisation des IgIV ou encore de l'impact d'un remboursement qui se limite aux indications couvertes par l'AMM (Belgique).

En général, la part de l'utilisation totale attribuée à des indications en neurologie dépasse 40 % ou s'en approche. Dans quelques expériences, la croissance de cette utilisation domine, étant supérieure à la croissance moyenne totale dans les périodes observées : Australie (16,4 % contre 11,6 %), Colombie-Britannique (6,2 % contre 2,9 % dans la période récente), Québec (26,8 % contre 9,1 %); ou sa proportion a augmenté (Ontario : de 35,5 % en 2007 à 41,7 % en 2012). Par contre, dans les provinces de l'Atlantique, cette part a diminué (de 47,1 % à 43,8 %).

3.2 Les lignes directrices

En général, peu de lignes directrices nouvelles sur l'utilisation des IgIV ont été publiées à la suite de la parution des lignes directrices canadiennes en 2007 (neurologie et hématologie) et en 2010 (déficits immunitaires primaires et transplantation). Toutefois, il est intéressant de souligner les différences en matière d'indications nouvelles ou davantage appuyées par les données probantes plus récentes, en traitant dans une section distincte les indications attribuées à la neurologie. Par contre, selon les lignes directrices, les maladies traitées peuvent être attribuées à des spécialités différentes, par exemple à la dermatologie, à la rhumatologie ou à la rhumatologie.

3.2.1 Spécialités autres que la neurologie

Dermatologie

Les maladies bulleuses mucocutanées auto-immunes sont un groupe de maladies de plus en plus étudiées et les lignes directrices tendent à ajouter au pemphigus vulgaire, à titre d'indication établie de recours aux IgIV, le pemphigus foliacé, la pemphigoïde bulleuse, la pemphigoïde de la membrane muqueuse et l'épidermolyse bulleuse acquise. Il en est de même pour le syndrome de Stevens-Johnson et de l'érythrodermie bulleuse associée à une épidermolyse (déjà envisagées en Ontario comme option thérapeutique reconnue).

Hématologie

Aucune ligne directrice récente ciblant le recours aux IgIV en hématologie n'a été repérée, mais la revue narrative réalisée par des Brésiliens proposait pour indication maintenant établie la thrombocytopénie chez des patients ayant le VIH (force de recommandation A; niveau de preuve 1b) [Novaretti et Dinardo, 2011]. Le traitement de l'hémophilie acquise et celui de la maladie de von Willebrand pourraient aussi bénéficier du recours aux IgIV (force de recommandation C).

Rhumatologie

La reconnaissance d'indications de recours aux IgIV bien établies en rhumatologie s'avère plus difficile, puisque seulement deux indications rallient les différents organismes ou auteurs, soit la maladie de Kawasaki et la dermatomyosite (adulte et juvénile). La question reste à trancher concernant particulièrement les vascularites systémiques associées aux ANCA. Les avis diffèrent davantage concernant le syndrome des antiphospholipides et sa forme plus rare, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, et le lupus érythémateux systémique. Concernant les autres affections, des effets positifs de traitement par IgIV ont pu être observés mais, compte tenu de l'incertitude qui règne encore, des études additionnelles sont requises.

Maladies infectieuses

Sauf en ce qui concerne le syndrome de choc toxique associé à une infection à streptocoques ou à staphylocoques, qui lequel constitue une indication le plus généralement acceptée, les prises de position sont partagées concernant d'autres infections et des études additionnelles sont nécessaires afin de confirmer les effets bénéfiques des IgIV en usage prophylactique ou curatif. Toutefois, en ce qui concerne les infections dues au virus du VIH (surtout chez l'enfant), la preuve tend à être plus solide.

Transplantation

Les lignes directrices canadiennes [Shehata *et al.*, 2010] proposaient des recommandations spécifiques quant au recours aux IgIV dans la transplantation rénale mais, dans le cas d'autres organes pleins (cœur, poumon et foie), il concluait à l'absence de preuve permettant d'appuyer une recommandation, positive ou négative, de recours aux IgIV. Les deux revues systématiques citées [Novaretti et Dinardo, 2011; Hartung *et al.*, 2009] reconnaissent l'effet positif des IgIV et n'incluent aucune recommandation de pratique.

3.2.2 Neurologie

L'examen plus détaillé réalisé sur les revues (systématiques ou non) et les lignes directrices publiées récemment sur le recours aux IgIV en neurologie confirme la pertinence des principales indications déjà reconnues, soit la dermatomyosite (aussi classée en rhumatologie), la myasthénie grave, la neuropathie motrice multifocale, la PIDC, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré (et d'autres variantes, dont le syndrome de Miller-Fisher), le syndrome de l'homme raide et le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. Par ailleurs, quatre maladies qui constituent déjà des indications recommandées par le CCN canadien, soit l'encéphalomyélite disséminée aiguë, l'encéphalite (syndrome) de Rasmussen, la sclérose en plaques et le syndrome opsomyoclonique sont des indications qui sont encore recommandées par plusieurs organismes professionnels et cliniciens relativement à un recours optionnel aux IgIV en cas d'échec des autres options thérapeutiques disponibles.

Plusieurs maladies n'étaient pas recommandées à titre d'indications par le CCN. C'est le cas de la myosite à inclusions, qui reste aussi peu ou pas recommandée; toutefois, cette maladie est retenue par quatre administrations, soit l'Angleterre, la France et le Québec à titre d'option thérapeutique et par l'Australie, où son rôle thérapeutique est établi. Les troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS) ont été reconnus en Australie à titre d'indication où le rôle thérapeutique des Ig est émergent mais, dans les autres pays et provinces examinés, ce rôle n'est pas considéré établi. Ces troubles n'étaient pas recommandés par le CCN en vue d'un recours aux IgIV et n'ont pas fait l'objet d'un examen dans les données probantes considérées. L'adrénoleukodystrophie, l'autisme et le syndrome POEMS, non plus recommandées à titre d'indications de recours aux IgIV, ne sont pas mentionnées dans les lignes directrices ou les revues récentes.

Par contre, parmi les indications qui ne sont pas recommandées par le CCN, la neuropathie démyélinisante associée à une gammapathie monoclonale IgM dite bénigne et la neuropathie diabétique (sans phénotype PIDC, et y compris la névrite brachiale idiopathique) commencent à être considérées comme des indications émergentes, davantage appuyées par des données probantes. D'ailleurs, en Angleterre et en Australie, ces indications sont officiellement reconnues. Il est bon de souligner que la neuropathie démyélinisante associée à des

gammapathies monoclonales IgG ou IgA est regroupée avec la PIDC en Angleterre ainsi que dans les lignes directrices de l'APINAB et de l'AANEM. L'épilepsie infantile réfractaire, non plus recommandée à titre d'indication par le CCN, semble recevoir un peu plus de considération, mais la preuve disponible reste faible.

Quant à l'efficacité des IgIV dans le traitement des autres maladies ou troubles, de façon générale, elle est caractérisée par une insuffisance de données probantes, ce qui entraîne une absence de recommandation, une recommandation négative ou, au mieux, un usage autorisé, au cas par cas, dans des circonstances exceptionnelles. Il est bon de mentionner que les études se poursuivent sur la possibilité de recourir aux IgIV dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et que, jusqu'à nouvel ordre, celle-ci ne constitue toujours pas une indication recommandée.

CONCLUSION

Peut-on se passer des immunoglobulines (Ig), particulièrement sous leur forme intraveineuse (IgIV)? La réponse à cette question est clairement négative lorsqu'elles servent de traitement substitut dans des situations de déficit immunitaire primaire ou secondaire. Dans ces indications officiellement approuvées par les autorités sanitaires, elles s'avèrent alors irremplaçables. De fait, ce type d'utilisation explique une part importante de l'utilisation totale d'IgIV, soit de 20 % à 40 % environ, selon les expériences dans les différents pays et provinces.

Par contre, la réponse à la question est plus nuancée lorsque le recours aux Ig repose sur leur effet immunomodulateur, faisant appel à des mécanismes d'action multiples, mais aussi souvent hypothétiques. En effet, les cliniciens ont justifié par cet effet le recours aux IgIV dans le traitement d'autres maladies ou dans d'autres situations, qui sont de plus en plus nombreuses, bien qu'elles ne correspondent pas à des indications officiellement approuvées. On observe alors que deux spécialités dominent, soit l'hématologie, qui compte pour 10 % à 30 % de l'utilisation totale d'IgIV, et, plus nettement, la neurologie, qui accapare déjà plus de 40 % de cette utilisation et qui présente un nombre croissant d'indications. Cependant, il ne faut pas négliger l'augmentation observée en rhumatologie et en dermatologie.

Comme l'a montré la présente note informative, ces indications dans lesquelles l'utilisation des IgIV n'est pas conforme (situations hors AMM) dominent en nombre et exercent une pression croissante sur la demande de ce produit. Ces indications peuvent être classées en trois catégories selon les données probantes à l'appui : « bien reconnues » (efficacité démontrée), « potentielles » (effet probable selon les données disponibles) et « incertaines » (insuffisance de données). Les indications bien reconnues étant peu nombreuses, des défis importants se posent sur le plan de la recherche clinique afin de justifier, à l'aide preuves plus solides, les autres utilisations, d'autant plus qu'elles sont souvent associées à des maladies rares. Quoi qu'il en soit, il appartient aux associations et aux sociétés médicales concernées d'élaborer ou de mettre à jour, de la façon la plus rigoureuse et la plus consensuelle possible, des lignes directrices sur le recours aux IgIV, qui se fondent sur les meilleures données probantes disponibles. Les indications en neurologie ressortent comme une cible à privilégier.

À ce besoin de lignes directrices sur l'utilisation s'ajoutent deux contraintes majeures, à savoir l'approvisionnement limité en IgIV (et en IgSC), puisqu'il repose sur la disponibilité du plasma sanguin, lui-même dépendant des dons de sang, et le coût élevé de leur production par fractionnement et, par conséquent, de leur prix de vente. Les administrations dont les expériences sont décrites dans la présente note ont toutes eu à faire face à ce problème et à chercher les solutions appropriées, notamment afin de s'assurer que les IgIV soient disponibles lorsque les patients pourraient réellement en bénéficier.

Bien que la disponibilité de lignes directrices sur l'utilisation appropriée des IgIV soit essentielle, elles ont été, dans les expériences examinées, intégrées dans une stratégie plus générale de gestion de l'approvisionnement et du recours aux Ig. Cette stratégie, dont chaque ministère responsable de la santé assure le leadership en lien étroit avec l'organisme responsable de l'approvisionnement, est conçue et mise en œuvre en partenariat avec la communauté médicale, notamment les médecins prescripteurs, et les établissements.

Cette collaboration s'avère essentielle dans la détermination des catégories d'indications de

recours aux IgIV, qui seront « approuvées », « optionnelles à la condition d'obtenir l'approbation requise » (quelquefois au cas par cas dans des circonstances exceptionnelles) ou « non recommandées ». De plus, une attention particulière est portée aux critères d'admissibilité au traitement par IgIV (ou par IgSC) et de sa poursuite ainsi qu'à la détermination de la posologie.

Afin de faire face à des pénuries appréhendées ou effectives d'IgIV, la stratégie inclut fréquemment une hiérarchisation des priorités d'utilisation, ce qui implique que les options thérapeutiques disponibles en cas de pénurie d'IgIV soient également bien connues et définies dans les lignes directrices. Cet exercice de hiérarchisation peut inclure pour critères la force de la preuve, la gravité de la maladie et l'efficacité des autres options thérapeutiques.

De plus, des mécanismes concrets sur le plan clinicoadministratif sont mis en place : emploi de formulaires de demande d'IgIV, présence d'instances d'évaluation et d'approbation des demandes et enregistrement de ces données dans un système d'information spécifique, prévoyant la production de rapports et leur diffusion auprès des parties prenantes concernées.

Dans la mesure du possible, la poursuite de la recherche clinique contribuera à clarifier les indications les plus pertinentes de recours aux IgIV et les modes d'administration les plus adéquats. En raison de l'impact économique du coût élevé des Ig, il y aurait un avantage à examiner attentivement les options thérapeutiques disponibles afin de contribuer au choix d'une option offrant un bon rapport coût-efficacité.

Enfin, il y a lieu de continuer à explorer la possibilité d'avoir davantage recours aux IgSC, lesquels pourraient améliorer la qualité de vie de patients, tout en s'assurant de la sécurité de cette option thérapeutique.

ANNEXE A

Outils méthodologiques de classification de la preuve et des recommandations

La présente annexe fournit des renseignements complémentaires sur les méthodologies utilisées dans certains des pays dont l'expérience a été examinée, quelle que soit la spécialité, ou par les associations professionnelles ou sociétés savantes concernées par la neurologie.

A.1 Angleterre

Les groupes de travail ayant élaboré le guide de pratique sur l'utilisation des IgIV se sont inspirés de l'échelle de niveau de preuve et de la classification de la force des recommandations élaborées par l'Agency for Healthcare Policy and Research (AHPCR), devenue depuis l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). La description des niveaux de preuve et de la force des recommandations est présentée ci-dessous.

Classification du niveau de preuve

NIVEAU	DESCRIPTION
Ia	Preuve obtenue de la méta-analyse d'essais cliniques aléatoires (ECA)
Ib	Preuve obtenue d'au moins un ECA
IIa	Preuve obtenue d'au moins une étude bien conçue, sans répartition aléatoire
IIb	Preuve obtenue d'au moins un autre type d'étude quasi-expérimentale bien conçue
III	Preuve obtenue d'études descriptives non expérimentales bien conçues, telles que les études comparatives, les études de corrélation et les études de cas
IV	Preuve obtenue de rapports de comité d'experts ou d'opinions ou d'expériences cliniques d'experts respectés

Classification de la force des recommandations

Force	Description
A	Exigence d'au moins un ECA faisant partie d'une série d'essais dont la qualité et la concordance des résultats sont bonnes dans l'ensemble et qui appuient des recommandations spécifiques (niveau de preuve Ia, Ib)
B	Exigence d'essais cliniques bien menés, sans qu'il y ait des ECA sur le thème des recommandations (niveau de preuve Iia, IIb)
C	Exigence obtenue de rapports de comité d'experts ou d'opinions ou d'expériences cliniques d'experts respectés. Cette cote indique l'absence d'essais cliniques de bonne qualité directement applicables (niveau de preuve III, IV)

A.2 Australie

Dans une étape importante de son processus, le NICRWG a examiné les données probantes relatives à l'efficacité et à l'innocuité du traitement par IgIV, à leur comparaison avec d'autres options thérapeutiques et à l'information contenue dans les guides de pratiques existants [NBA, 2012a]. À cette fin, il a utilisé l'échelle de preuve suivante, établie par le NHMRC :

CATÉGORIE	ÉTUDES	DESCRIPTION DE LA PREUVE
1	Essais cliniques aléatoires de haute qualité (ECA)	Preuve claire d'un bénéfice
2a	Quelques ECA et/ou études de cas	Preuve d'un bénéfice probable – besoin de recherche additionnelle
2b	Quelques ECA et/ou études de cas	Preuve d'absence probable de bénéfice – besoin de recherche additionnelle
2c	ECA de haute qualité dont les résultats sont contradictoires	Preuve contradictoire de bénéfices
3	ECA de haute qualité	Preuve claire d'absence de bénéfice
4a	Études de cas de faible taille seulement	Données insuffisantes
4b	Aucune étude n'est présentée	–

A.3 France

La grille de niveau de preuve et de force des recommandations utilisée par la HAS, l'Institut National du Cancer (INCa) et l'ANSM dans l'analyse des situations temporairement acceptables d'utilisation des Ig hors-AMM est présentée ci-dessous.

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	FORCE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 • Essais cliniques aléatoires (ECA) de forte puissance • Méta-analyse d'ECA • Analyse de décision fondée sur des études bien menées	**A** Preuve scientifique établie
Niveau 2 • ECA de faible puissance • Études comparatives sans échantillons aléatoires, bien menées • Études de cohorte	**B** Présomption scientifique
Niveau 3 • Études cas témoins **Niveau 4** • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas • Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	**C** Faible niveau de preuve scientifique

Source; ANAES, 2000.

A.4 European Federation of Neurological Societies (EFNS)

La EFNS utilisait, à partir de 2004, les grilles de niveau de preuve et de degré des recommandations élaborées par l'American Association of Neurology (AAN), en y apportant de légères modifications [Brainin *et al.*, 2004]. Ces grilles sont décrites ci-dessous.

Classification du niveau de preuve

CLASSE	DESCRIPTION
I	ECA sur un échantillon représentatif, y compris une évaluation à l'insu des résultats et répondant aux exigences suivantes : a) dissimulation de l'aspect aléatoire; b) critères de résultats bien définis; c) critères d'exclusion et d'inclusion bien définis; d) traitement adéquat des pertes au suivi et des biais de contamination; e) groupes équivalents dans leurs caractéristiques de base bien présentées ou ajustement statistique approprié de leurs différences.
II	Études de cohortes prospectives appariées portant sur des échantillons représentatifs, y compris une évaluation à l'insu des résultats et répondant aux cinq exigences; **ou** ECA portant sur un échantillon représentatif, dont l'une des cinq exigences n'est pas respectée.
III	Toute autre étude comparative portant sur un échantillon représentatif, y compris une évaluation à l'insu des résultats et dans lesquelles les résultats sont évalués directement ou indirectement de façon indépendante.
IV	Études non comparatives, séries de cas, rapports de cas ou opinions d'experts

Classification de la force des recommandations

NIVEAU	DESCRIPTION
A	Preuve établie d'efficacité, d'inefficacité ou de nocivité du traitement relativement à la maladie concernée dans la population choisie; ce niveau exige au moins deux études non contradictoires de niveau I
B	Preuve probable d'efficacité, d'inefficacité ou de nocivité relativement à la maladie concernée dans la population choisie; ce niveau exige au moins une étude de niveau I ou deux études non contradictoires de niveau II
C	Preuve possible d'efficacité, d'inefficacité ou de nocivité relativement à la maladie concernée dans la population choisie; ce niveau exige au moins une étude de niveau II ou deux études non contradictoires de niveau III

A.5 Asia Pacific Immunoglobulins in Neurology Advisory Board(APINAB)

L'APINAB a utilisé l'échelle de niveau de preuve du NHMRC (Australie) pour élaborer, implanter et évaluer un guide de pratique [APINAB, 2008]. En voici la description :

Classification du niveau de preuve

Niveau	Description
I	Preuve obtenue de la méta-analyse de tous les ECA pertinents
II	Preuve obtenue d'au moins un ECA bien conçu
III-i	Preuve obtenue d'essais cliniques quasi-aléatoires bien conçus (alternance d'emplacement ou une autre méthode)
III-ii	Preuve obtenue d'études comparatives (y compris leurs revues systématiques) portant sur un groupe témoin concomitant et sans répartition aléatoire, études de cohortes, études cas témoins ou études de séries temporelles interrompues portant sur un groupe témoin
IV	Preuve obtenue d'études comparatives portant sur un groupe témoin historique, de deux ou plusieurs études indépendantes, ou études de séries temporelles sans groupe témoin parallèle
V	Preuve obtenue de séries de cas, qu'elles soient post-test ou prétest et post-test

A.6 Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM)

L'AANEM a utilisé la classification du niveau de preuve de l'AAN déjà présentée dans la section A.4, à une différence près. Le niveau I définit quatre exigences de qualité au lieu de cinq pour un ECA représentatif, en ne mentionnant pas la dissimulation de l'aspect aléatoire (bien qu'il puisse être implicitement inclus). L'AANEM n'a pas eu recours à une échelle de force des recommandations.

ANNEXE B

Liste des maladies regroupées dans des catégories d'indications relativement auxquelles la preuve d'efficacité du traitement par IgIV est insuffisante ou qui ne sont pas recommandées

L'objectif de la présente annexe est de fournir, lorsqu'elle est disponible dans les expériences examinées, l'information plus détaillée sur les maladies et les troubles spécifiquement mentionnés relativement auxquels le recours aux IgIV est peu appuyé par les données probantes, voire n'est pas recommandé. L'année indiquée est celle de la mise à jour la plus récente.

B.1 Angleterre (2011)

***Indications portant le code* gris**

II s'agit d'indications où le recours aux Ig est à envisager au cas par cas seulement. En cas de pénurie d'Ig, ces indications ont la plus faible priorité. La demande d'Ig nécessite l'approbation d'un comité d'évaluation et de l'organisme qui finance le traitement.

Troubles à médiation immunitaire relativement auxquels on a établi une preuve limitée de l'efficacité d'un traitement par Ig

Encéphalomyélite (encéphalite) aiguë disséminée (en cas d'échec du traitement stéroïdien à dose élevée)
Encéphalite auto-immune, y compris à anticorps récepteurs du NMDA et du VGKC, entre autres)
Épilepsie infantile réfractaire
Infarctus cérébral associé aux anticorps antiphospholipidiques
Neuromyotonie (syndrome d'Isaacs)
Polyarthrite juvénile avec début systémique (maladie de Still)
Syndrome catastrophique des antiphospholipides
Prophylaxie postexposition d'une infection virale ou pathogène si l'injection intramusculaire est contre-indiquée, ou traitement lorsque les Ig hyperimmunes ne sont pas disponibles
Purpura thrombopénique idiopathique chronique
Pyodermite gangréneuse
Syndrome de la douleur locale chronique
Syndrome opsomyoclonique (de Kinsbourne)
Urticaire (grave, réfractaire)
Vascularite du SNC (angéite)
Vascularites systémiques et vascularites associées aux ANCA

Troubles à médiation immunitaire présumée relativement auxquels la preuve de l'efficacité du traitement par Ig est faible ou absente

Anémie, pancytopénie aplasique
Dermatite, eczéma atopique
Douleur faciale chronique
Dysautonomie idiopathique acquise
Érythroblastopénie chronique acquise non associée au parvovirus B19
Lupus érythémateux disséminé sans immunocytopénie secondaire (y compris la forme juvénile)
Neuropathie diabétique proximale
Neutropénie auto-immune
Syndrome hémolytique urémique
Syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammapathie monoclonale, anomalies cutanées)
Syndromes neurologiques paranéoplasiques non reconnus comme étant à médiation par les cellules B ou T
Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)

***Indications portant le code* noir**

Affections dans le traitement desquelles le recours aux IgIV n'est pas recommandé

Adrénoleucodystrophie
Asthme
Échecs récidivants de fécondation in vitro
Immunodéficience secondaire, consécutive à une infection par leà VIH chez l'enfant
Maladie de Graves (ophtalmopathie)
Maladie d'Alzheimer
Neuropathie de maladie grave
Perte fœtale récurrente
Polyarthrite rhumatoïde
Sclérose en plaques
Sclérose latérale amyotrophique
Septicémie chez un patient en soins intensifs non reliée à une toxine spécifique ou à *C. difficile*
Septicémie néonatale (prévention ou traitement)
Syndrome de fatigue chronique
Transplantation autologue de moelle osseuse

B.2 Australie (2012)

Maladies dans le traitement desquelles le recours aux IgIV dépend de circonstances exceptionnelles

Cet usage, inhabituel en raison de la disponibilité d'autres options thérapeutiques ou de l'absence d'efficacité dans la plupart des cas, peut être envisagé dans des situations, telles que des circonstances exceptionnelles, soit urgentes ou lorsque la survie à court terme du patient est menacée, soit une possibilité de morbidité importante, soit l'échec de toutes les autres options thérapeutiques ou lorsqu'elles sont contre-indiquées.

Accident hémolytique post-transfusionnel
Amyotrophie diabétique
Aplasie de la lignée blanche
Bloc cardiaque congénital auto-immun
Encéphalite limbique non paranéoplasique
Encéphalopathie associée à l'anticorps du canal potassique
Encéphalopathie d'Hashimoto
Épidermolyse bulleuse acquise
Épilepsie
Érythroblastopénie chronique acquise
Inhibiteurs de la coagulation
Leucémie aiguë chez l'enfant
Maladie de Devic (neuromyélite optique aiguë)
Maladie de Graves (ophtalmopathie)
Maladie hémolytique du nouveau-né
Myocardite chez l'enfant
Neutropénie auto-immune
Pyodermite gangréneuse
Scléromyxœdème (mucinose cutanée)
Syndrome catastrophique des antiphospholipides
Syndrome de fuite capillaire systémique
Syndrome de Rasmussen (encéphalite auto-immune)
Syndrome de Susac
Syndrome de Sjögren
Syndromes neurologiques paranéoplasiques : neuropathie sensitive subaiguë, dégénérescence cérébelleuse, encéphalite limbique
Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)
Transplantation d'organe plein (autre qu'un rein)
Uvéite auto-immune
VIH chez l'enfant

Maladies ou situations relativement auxquelles le traitement par IgIV n'est pas appuyé par les données probantes ou n'est pas un service assuré

Concernant ces maladies, l'absence d'efficacité du traitement par IgIV est démontrée ou encore la preuve de son efficacité est insuffisante ou partielle, mais les options thérapeutiques privilégiées sont disponibles.

Adrénoleucodystrophie
Anémie à hématies falciformes [anémie drépanocytaire ou drépanocytose]
Anémie de Blackfan-Diamond
Anémie – pancytopénie aplasique
Asthme
Autisme
Chirurgie cardiaque avec pontage – immunoprophylaxie
Colite ulcéreuse
Dermatite – eczéma atopique chez l'adulte
Encéphalite lupique
Encéphalomyélite myalgique (fatigue chronique)
Fièvre rhumatismale aiguë
Glomérulonéphrite – néphropathie à IgA
Insuffisance cardiaque congestive
Lupus érythémateux disséminé
Maladie de Crohn
Maladie de Schönlein-Henoch (purpura rhumatoïde)
Maladie du neurone moteur, sclérose latérale amyotrophique
Maladie (syndrome) de Behçet
Myocardiopathie dilatée idiopathique
Narcolepsie et cataplexie
Néphropathie lupique
Névrite optique aiguë
Pemphigoïde bulleuse à dépôts d'IgA
Perte fœtale récurrente (associé ou non au syndrome des antiphospholipides)
Polyarthrite rhumatoïde
Polyneuropathie de maladie grave
Septicémie, sepsie
Stérilité féminine
Syndrome des antiphospholipides (non obstétrical)
Syndrome hémolytique urémique
Syndrome néphrotique
Thrombocytopénie amégacaryocytique
Transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques
Trouble obsessionnel compulsif
VIH chez l'adulte

B.3 Belgique (2011)

Indications potentielles

Le rôle thérapeutique des IgIV relativement aux indications qui suivent est jugé incertain selon les données probantes disponibles, mais son utilisation est recommandée selon certaines lignes directrices. En conséquence, le Conseil supérieur de la santé est d'avis que ce recours ne peut être généralisé, que la décision de commencer le traitement doit être prise par un clinicien expérimenté concerné et qu'un suivi rigoureux et attentif est requis afin d'évaluer la réaction thérapeutique.

Allo-immunisation lors de transfusions de plaquettes
Anémie hémolytique auto-immune
Choriorétinopathie de type birdshot
Déficit en anticorps antipolysaccharides
Déficits en sous-classes d'IgG isolées (lors d'infections récurrentes)
Dermatoses bulleuses auto-immunes
Encéphalite de Rasmussen (traitement à court terme)
Encéphalomyélite aiguë disséminée
Érythroblastopénie à médiation immunitaire (à l'exception de l'infection au parvovirus B19)
Hémophilie acquise (mention dans le texte principal)
Neutropénie à médiation immunitaire
Opsomyoclonie
Purpura thrombopénique thrombotique
Scléromyxœdème
Syndrome de Lewis-Sumner
Syndrome de l'homme raide
Syndrome des antiphospholipides (traitement des formes aiguës)
Syndrome hémophagocytaire
Thrombopénie induite par héparine
Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)

Indications où le recours aux IgIV ne peut être recommandé en raison de l'insuffisance de données probantes

La présente catégorie inclut des maladies relativement auxquelles le recours à l'IgIV est explicitement « non indiqué » (NI), soit les suivantes :

Adrénoleucodystrophie
Autisme
Autogreffe de cellules souches (NI)
Encéphalite de Rasmussen (sauf en traitement de court terme)
Épilepsie infantile réfractaire
Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson (NI)
Infections bactériennes chez les enfants atteints du VIH
Neuropathie de réanimation
Neuropathie diabétique
Neuropathie liée à une paraprotéinémie
Sclérose latérale amyotrophique
Septicémie néonatale (prévention ou traitement)
Syndrome POEMS

B.4 France (2013)

Situations non acceptables

Concernant les situations suivantes, la revue de la littérature a permis de démontrer l'absence d'efficacité et le caractère dangereux du traitement par IgIV ainsi que le rapport bénéfice/risque jugé « non acceptable » ou « défavorable »; les résultats des études ne sont pas applicables à la pratique française.

Neutropénie auto-immune
Échecs récidivants de fécondation in vitro avec ou sans anticorps antiphospholipides
Syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire, consécutif à une infection à EBV; SAM dans le contexte d'un lupus en poussée (hors infection); SAM associé à un cancer notamment un lymphome
Sclérose en plaques progressive secondaire
Prévention des infections chez les grands prématurés

Situations hors AMM relativement auxquelles les données sont insuffisantes

Les situations hors AMM désignent les situations relativement auxquelles l'insuffisance des données empêche l'évaluation du rapport bénéfice/risque ou de situations hors LPP relativement auxquelles l'insuffisance de données empêche l'élaboration d'un protocole thérapeutique temporaire, à savoir :

Anémie hémolytique auto-immune
Avortements précoces récidivants (à l'exclusion du syndrome des antiphospholipides et des FIV)
Choc toxique streptococcique
Dermatite atopique aiguë
Encéphalite auto-immune de Rasmussen
Encéphalomyélite aiguë disséminée
Épilepsie infantile (formes résistantes)
Érythroblastopénie auto-immune
Maladie de Still (chez l'adulte et chez l'enfant)
Myosite à inclusions (formes inflammatoires)
Myosite à inclusions sans atteinte œsophagienne
Polyneuropathie associée à une gammapathie monoclonale IgM anti-glycoprotéine associée à la myéline (anti-MAG)
Polyneuropathie associée à une gammapathie monoclonale non MAG
Sclérose en plaques (à l'exclusion des formes progressives secondaires)
Syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire, consécutif à une maladie infectieuse et maladie de Still associée au SAM
Syndrome dégénératif secondaire consécutif aux histiocythoses langerhanciennes
Syndrome de Lyell

B.5 Colombie-Britannique (2011)

Les lignes directrices précisent que le recours aux IgIV n'est pas recommandé ou est contre-indiqué dans les indications suivantes :

Hématologie : anémie aplasique, thrombopénie induite par l'héparine

Neurologie : adrénoleucodystrophie, autisme, épilepsie infantile réfractaire, myosite à inclusions, neuropathie associée à une gammapathie monoclonale (de classe IgM), polyneuropathie de maladie grave, sclérose latérale amyotrophique, syndrome POEMS (qui associe une polyneuropathie, une organomégalie, une endocrinopathie, une gammapathie monoclonale ainsi que des anomalies cutanées)

B6. Ontario (2012)

Indications où l'utilisation d'IgIV non recommandée, non indiquée ou inefficace

Avortement spontané, à répétition (inefficace)
Épilepsie (inefficace)
Fécondation in vitro, implantation (inefficace)
Greffe de moelle épinière, de cellules souches autologues (aucun avantage)
Myosite à inclusions (inefficace)
Polyarthrite rhumatoïde (inefficace)
Sclérose amyotrophique latérale (inefficace)
Septicémie aux soins intensifs (aucun ECA important n'en confirme l'avantage)
Syndrome de fatigue chronique (inefficace)

B.7 Provinces de l'Atlantique (2013)

La catégorie « UL-I (*unlabeled, indicated*) » inclut les maladies dans le traitement desquelles l'utilisation d'IgIV est « non conforme », mais indiquée, puisque des preuves l'appuient. Aucune liste complète d'indications n'a été établie, mais dans le dernier rapport sur l'utilisation des Ig, une information partielle est présentée dans l'annexe qui décrit les modifications de classe dans la liste des indications [Quraishi et White, 2013].

Démyélinisation récurrente du nerf optique
Encéphalite limbique
Érythème multiforme majeur
Érythrodermie bulleuse associée à une épidermolyse d'origine staphylococcique
Leucopénie
Leucopénie et thrombopénie
Neutropénie
Pemphigus paranéoplasique
Polymyosite inflammatoire
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique – forme aiguë
Prévention (cas d'hépatite B confirmé chez la mère)
Pyodermie gangréneuse
Syndrome opsomyoclonique – ganglioneuroblastome
Tumeur de la crête neurale – ganglioneuroblastome
Urticaire chronique réfractaire

La catégorie « UL-N (*unlabeled, not indicated*) » comprend les maladies dans le traitement desquelles l'utilisation d'IgIV est « non conforme » et n'est pas indiquée, puisqu'il n'y a aucune preuve à son appui [Quraishi et White, 2013].

Hématologie

Anémie aplasique
Anémie aplasique associée à une pancytopénie
Coagulation intravasculaire disséminée
Leucémie
Leucémie à cellules CD5
Lymphome du manteau
Lymphome non hodgkinien associé à une

drépanocytose causée par une septicémie
Syndrome myélodysplasique associé à une thrombopénie
Thrombopénie (à moins que le patient n'ait un PTI)
Thrombopénie associée à une leucémie myéloblastique aiguë
Thrombocytopénie sous héparine
Transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques (à moins que le patient ne participe à un protocole multinational qui a recommandé l'IgIV)

Neurologie

Adrénoleucodystrophie
Autisme
Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique
Dégénérescence cérébelleuse subaiguë paranéoplasique
Démyélinisation récurrente du nerf optique (modification de classe : UL-I)
Encéphalite auto-immune, y compris à anticorps récepteurs du NMDA
Encéphalite du tronc cérébral
Encéphalite limbique (modification de classe : UL-I)
Encéphalomyélite
Encéphalopathie d'Hashimoto
Lésion nerveuse semblable à la sclérose en plaques
Paralysie de Bell
Maladie d'Alzheimer
Maladie de Devic
Myélite
Myélite transverse
Myosite à inclusions
Neuropathie associée à une gammapathie monoclonale IgM
Neuropathie diabétique
Neuropathie paranéoplasique
Neuropathie sensitive
Polyneuropathie de maladie grave
Processus myélopathique
Sclérose latérale amyotrophique
Syndrome opsomyoclonique (modification de classe : UL-I)
Syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammapathie monoclonale, anomalies cutanées)
Syndrome postpolio

Enfin, aucune liste complète n'a été dressée concernant les affections de la dernière catégorie, soit « information insuffisante », bien que des renseignements partiels soient inclus dans le dernier rapport sur l'utilisation de l'IgIV et d'IgSC [Quraishi et White, 2013].

Encéphalite
Infarctus myocardique sans élévation ST – diminution du nombre de plaquettes
Macroglobulinémie de Waldenström
Maladies rhumatismales auto-immunes
Polyarthrite
Purpura
Syndrome néoplasique associé à un cancer des testicules
Thrombopénie – diminution du nombre de plaquettes avant l'intervention chirurgicale relative à une grossesse ectopique
Thrombopénie associée à une anémie aplasique
Thrombopénie virale

B.8 Québec (2005)

Le texte principal fournit toute l'information disponible dans les documents publics.

RÉFÉRENCES

Aballea P, Vieilleribière JL, Costa de Beauregard M. Les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins du marché français. Tomes 1 et 2. Rapport RM2010-089P. Paris, France : Inspection générale des affaires sociales (IGAS); 2010. Disponible à : http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000052/0000.pdf.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Saint-Denis La Plaine, France : Haute Autorité de santé; 2000. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf.

Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, Huebsch L, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev 2007;(2 Suppl 1):S9-56.

Asia Pacific Immunoglobulins in Neurology Advisory Board (APINAB). Bringing consensus to the use of IVIG in neurology: Expert consensus statements on the use of IVIG in neurology. Second edition. APINAB; 2008. Disponible à : http://www.indaps.org/files/1/The%20Second%20Edition%20Expert%20Consensus%20Statements%20on%20the%20Use%20of%20IVIg%20in%20Neurology.pdf.

Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol 2011;7(6):349-59.

Biotext Science Information Consultants. A systematic literature review and report on the efficacy of intravenous immunoglobulin therapy and its risks. Final report v04. Canberra, Australie : Biotext; 2004. Disponible à : http://pandora.nla.gov.au/pan/66164/20061205-0000/www.nba.gov.au/PDF/Review.pdf.

Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004;11(9):577-81.

British Columbia Provincial Blood Coordinating Office (BC PBCO). Fiscal year 2012/13: Year end data presentation for British Columbia. Vancouver, BC : BC PBCO; 2013. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Data/Year_End_Utilization_Reports/2012-13_year_end_presentation.pdf.

British Columbia Provincial Blood Coordinating Office (BC PBCO). IVIg rheumatology pilot: Program evaluation report. Vancouver, BC : BC PBCO; 2012. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Programs/IVIG_Rheum/20120215_rheumatologyevaluationreport.pdf.

British Columbia Provincial Blood Coordinating Office (BC PBCO). IVIG utilization management handbook: First edition. Vancouver, BC : BC PBCO; 2002. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/IVIG/Resources/ivighandbook-combined.pdf.

Çakmak SK, Çakmak Al, Gönül M, Kiliç A, Gül Ü. Intravenous immunoglobulın therapy in dermatology: An update. Inflamm Allergy Drug Targets 2013;12(2):132-46.

Clark P, on behalf of the National Plasma Product Expert Advisory Group. Clinical guidelines for immunoglobulin use. Second edition update. Developed for Scotland using. Edimbourg, Écosse : NHS Scotland; 2012. Disponible à : http://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/clinimmumoMarch12.pdf.

Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2005.

Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Recommandations en matière d'indications pour l'administration des immunoglobulines. Avis n° 8366. Bruxelles, Belgique : CSS; 2010. Disponible à: http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19059478_fr.pdf.

Constantine MM, Thomas W, Whitman L, Kahwash E, Dolan S, Smith S, et al. Intravenous immunoglobulin utilization in the Canadian Atlantic provinces: A report of the Atlantic Collaborative Intravenous Immune Globulin Utilization Working Group. Transfusion 2007;47(11):2072-80.

Department of Health (DoH). Clinical guidelines for immunoglobulin use. Second edition update. Londres, Angleterre : DoH; 2011. Disponible à : http://www.ivig.nhs.uk/documents/dh_129666.pdf.

Department of Health (DoH). First national immunoglobulin database report (2008-2009). Londres, Angleterre : DoH; 2010. Disponible à : http://www.ivig.nhs.uk/documents/DH_ImmunoDatabaseReport%202010.pdf.

Department of Health (DoH). Clinical guidelines for immunoglobulin use. Second edition. Londres, Angleterre : DoH; 2008a. Disponible à : http://www.ivig.nhs.uk/documents/Clinical%20Guidelines%20SECOND%20EDITION.pdf.

Department of Health (DoH). Demand management plan for immunoglobulin use. Second edition. Londres, Angleterre : DoH; 2008b. Disponible à : http://www.ivig.nhs.uk/documents/Demand_Management_Plan_SECOND_EDITION.pdf.

Department of Health (DoH). Clinical guidelines for the use of intravenous immunoglobulin. Londres, Angleterre : DoH; 2007. Disponible à : http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_080787.pdf.

Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, et al. Consensus statement: The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. Muscle Nerve 2009;40(5):890-900.

Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol 2008;15(9):893-908.

Enk A. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. Eur J Dermatol 2009;19(1):90-8.

Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007;(2 Suppl 1):S57-107.

Fernandez AP et Kerdel FA. The use of i.v. IG therapy in dermatology. Dermatol Ther 2007;20(4):288-305.

Ferrara G, Zumla A, Maeurer M. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for refractory and difficult-to-treat infections. Am J Med 2012;5(10):1036.e1-8.

Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Department of Health (Angleterre). Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas. Adaptación para España. Segunda edición (2008) y actualización (2011). Madrid, Espagne : GEMEH et SEFH; 2012. Disponible à : http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_Igb/Guia_Imnunoglobulinas.pdf.

Hartung HP, Mouthon L, Ahmed R, Jordan S, Laupland KB, Jolles S. Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg) – beyond immunodeficiencies and neurology. Clin Exp Immunol 2009;158(Suppl 1):23-33.

Héma-Québec. Rapport annuel 2012-2013. Montréal, Qc : Héma-Québec; 2013. Disponible à : http://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA_2012_2013/Final/HQ_RA_2012-2013_fr(1).pdf.

Hughes RA, Dalakas MC, Cornblath DR, Latov N, Weksler ME, Relkin N. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. Clin Exp Immunol 2009;158(Suppl 1):34-42.

Jolles S, Stein MR, Longhurst HJ, Borte M, Ritchie B, Sturzenegger MH, et al. New frontiers in subcutaneous immunoglobulin treatment. Biol Ther 2011;1:3.

Juillard-Condat B. Régulation des dépenses pharmaceutiques hospitalières. Thèse en vue de l'obtention d'un doctorat à l'Université de Toulouse III Paul Sabatier. Toulouse, France : Université de Toulouse; 2011. Disponible à : http://thesesups.ups-tlse.fr/1380/1/2011TOU30187.pdf.

Keller MA et Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. Clin Microbiol Rev 2000;13(4):602-14.

Léonard C, Hanquet G, Senn A, Huybrechts M. Comment assurer l'autosuffisance de la Belgique en dérivés stables du plasma ? KCE reports 120B. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2009. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027358.pdf.

Magy L. Indications actuelles des immunoglobulines polyvalentes. Bull Acad Natl Med 2012;196(1):49-61.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Allocation budgétaire 20154-2016 pour l'approvisionnement en produits sanguins. Circulaire n^{o} 2013-32 émise par la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale. Annexe 1 : Modèle pour la détermination des prévisions de consommation en produits sanguins et cibles de gestion; annexe 2 : Prévisions de consommation 2015-2016, par région et par CH, selon le modèle du MSSS.

Dans : MSSS. Normes et pratiques de gestion, tome II, Répertoire. Québec, Qc : MSSS; 2014. Disponible à : http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/LienParId/12B4716982A4FAF985257CF600529682?opendocument.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Allocation budgétaire 2014-2015 pour l'approvisionnement des produits sanguins. Circulaire n^{o} 2014-24 émise par le Service de biovigilance et de biologie médicale. Annexe 1 : Modèle pour la détermination des prévisions de consommation en produits sanguins et cibles de gestion; annexe 2 : Prévisions de consommation 2014-2015, par région et par CH, selon le modèle du MSSS. Dans : MSSS. Normes et pratiques de gestion, tome II, Répertoire. Québec, Qc : MSSS; 2013a. Disponible à : http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/f3f5ae81aa32735185257b8e0045c059?OpenDocument.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Annexe 3 : utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en période de pénurie. Québec, Qc : MSSS, Service de biovigilance et de biologie médicale; 2013b.

Ministère de la Santé et des Soins de longue durée (MSSLD), Réseau régional ontarien de coordination du sang (RROCS), Groupe aviseur ontarien sur l'IgIV. Stratégie ontarienne de gestion de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Toronto, ON : 2012. Disponible à : http://transfusionontario.org/fr/cmdownloads/categories/igiv/.

Mydlarski PR, Ho V, Shear NH. Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology. J Cutan Med Surg 2006;10(5):205-21.

National Blood Authority (NBA). Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Canberra, Australie : NBA; 2012a. Disponible à : http://www.blood.gov.au/system/files/documents/nba-ivig-criteria-for-use-2nd-edition.pdf.

National Blood Authority (NBA). National report on the issue and use of intravenous immunoglobulin (IVIg) 2010-2011. Canberra, Australie : NBA; 2012b. Disponible à : http://www.blood.gov.au/system/files/documents/nba-ivig-annual-report-10-11-amended-dec-2012.pdf.

Novaretti MC et Dinardo CL. Clinical applications of immunoglobulin: Update. Rev Bras Hematol Hemoter 2011;33(3):221-30.

Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique (GDT) [site Web]. Montréal, Qc : OQLF. Disponible à : http://www.gdt.oqlf.gouv.qc.ca.

Ontario Regional Blood Coordinating Network (ORBCON). Intravenous immune globulin (IVIG) 2012 audit report. Toronto, ON : ORBCON; 2013. Disponible à : http://cbmtg.org/~ASSETS/DOCUMENT/ORBCON_IVIG%202012%20Audit%20Report%2020130820_Final_copy.pdf.

O'Shaughnessy D, Hollingsworth R, Kane P, Foster M. Third national immunoglobulin database report (2012). Manchester, Royaume-Uni : Medical Data Solutions and Services (MDSAS); 2013. Disponible à : http://www.ivig.nhs.uk/documents/Third_National_Immunoglobulin_Database_Report_2011_2012.pdf.

Quraishi TA. Atlantic IVIG and SCIG utilization in FY 2011-12. Halifax, NS : Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program; 2012. Disponible à : http://novascotia.ca/dhw/nspbcp/docs/IVIG-SCIG-Utilization-Atlantic-Provinces-FY-2011-12.pdf.

Quraishi TA et White A. Atlantic IVIG and SCIG utilization in FY 2012/13. Halifax, NS : Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program; 2013. Disponible à : http://novascotia.ca/dhw/nspbcp/docs/IVIG-SCIG-Utilization-Atlantic-Provinces-FY-2012-13.pdf.

Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2012;78(13):1009-15.

Réseau régional ontarien de coordination du sang (RROCS). Lignes directrices ontariennes de gestion de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Toronto, ON : RROCS; 2012. Disponible à : http://transfusionontario.org/fr/cmdownloads/categories/igiv.

Selin S, Lewis C, Wadsworth L, Pi D. Trends in intravenous immune globulin utilization in British Columbia [affiche présentée au congrès de l'American Association of Blood Banks (AABB) tenu du 23 au 27 octobre 2009 à la Nouvelle-Orléans (Louisiane, États-Unis)]. Transfusion 2009;49(Suppl 3):170A.

Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: An evidence-based practice guideline. Transfus Med Rev 2010a;24(Suppl 1):S28-50.

Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: An evidence-based practice guideline. Transfus Med Rev. 2010b;24(Suppl 1):S7-27.

Simoens S. The use of intravenous immunoglobulins in Belgium. Int Arch Allergy Immunol 2011;154(2):173-6.

Stiehm ER, Orange JS, Ballow M, Lehman H. Therapeutic use of immunoglobulins. Adv Pediatr 2010;57(1):185-218.

Vaitla PM et McDermott EM. The role of high-dose intravenous immunoglobulin in rheumatology. Rheumatology (Oxford) 2010;49(6):1040-8.

Yiannopoulou KG. Intravenous immunoglobulins in neurological diseases: Established and novel clinical applications. Dans : Huang FP, réd. Autoimmune disorders – Current concepts and advances from bedside to mechanistic insights. Rijeka, Croatie : InTech Europe; 2011 : Chapitre 17, p. 337-54. Disponible à : http://www.intechopen.com/books/autoimmune-disorders-current-concepts-and-advances-from-bedside-to-mechanistic-insights/intravenous-immunoglobulins-in-neurological-diseases-established-and-novel-clinical-applications.