


Usage optimal des immunoglobulines
en fertilité, en cardiologie et autres
indications

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Usage optimal des immunoglobulines en fertilité, en cardiologie et autres indications

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Rédaction

Julie Lefebvre

Collaboration

Christiane Carolle Lawson

Audrey Magron

Coordination scientifique

Marie-Claude Breton

Direction

Catherine Truchon

Ann Lévesque



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Julie Lefebvre, Ph. D.

Collaboratrices internes

Christiane Carolle Lawson, M. Sc.

Audrey Magron, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Bin Chen, *tech. doc.*

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

ISBN : 978-2-550-92879-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage optimal des immunoglobulines en fertilité, en cardiologie et autres indications. Rapport en soutien au guide d'usage optimal rédigé par Julie Lefebvre. Québec, Qc : INESSS; 2022. 78 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^r Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Institut de recherche clinique de Montréal

D^r Nagib Dahdah, cardiologue-pédiatre, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

D^{re} Geneviève Genest, immunologue-allergologue, interniste, Hôpital général de Montréal, Université McGill

D^r Vincent Laroche, hématologue-oncologue, Centre hospitalier universitaire de Québec, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D^r Wadi Mawad, cardiologue-pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

D^r Benjamin Rioux-Massé, hématologue, médecine transfusionnelle, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Mario Sénéchal, cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval

D^{re} Camille Sylvestre, obstétricienne-gynécologue, spécialiste en endocrinologie gynécologique de la reproduction et de l'infertilité, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Lectrices et lecteur externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^{re} Katherine D'Astous-Gauthier, immunologue-allergologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, professeure adjointe à l'Université de Sherbrooke

P^r Pierre Emmanuel Bouet, gynécologue-obstétricien, chef du service de Médecine de la reproduction, Centre hospitalier universitaire Angers, France

D^{re} Sylvie Girard, gynécologue-obstétricienne, professeure associée au Département d'obstétrique-gynécologie de l'Université de Montréal

D^{re} Kim O'Connor, cardiologue, secteurs échographie et insuffisance cardiaque, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval

Déclaration d'intérêts

L'auteure de ce rapport et ses collaboratrices internes déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. Les membres du comité consultatif ou les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^r Hugo Chapdelaine : membre du comité médical de l'Association des patients immunodéficients du Québec et Canadian Immunodeficiencies Patient Organization.

D^e Geneviève Genest : directrice d'une clinique spécialisée en immunologie de la reproduction où des personnes qui connaissent un ou des échecs à la reproduction sont évaluées pour déterminer leur admissibilité aux traitements immunomodulateurs.

D^e Sylvie Girard : réalise des travaux de recherche sur la santé des mères et des enfants, et particulièrement sur les réactions immunitaires maternelles, placentaires et/ou fœtales lors de complications de la grossesse.

D^r Vincent Laroche : membre du Comité de biovigilance du Québec et du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle.

D^e Kim O'Connor : reçoit des subventions de recherche d'Alnylam, American Regent et Novartis.

D^r Benjamin Rioux-Massé : membre du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle et des sous-comités de gestion des IgIV en neurologie/rhumatologie et en hématologie/immunologie.

D^e Camille Sylvestre : coauteure du guide de pratique clinique *Recurrent implantation failure in IVF : A Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guideline* inclus dans les présents travaux.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES.....	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Question décisionnelle et questions d'évaluation.....	3
1.1.1 Question décisionnelle.....	4
1.1.2 Questions d'évaluation.....	4
1.2 Recherche et méthode de synthèse des données issues de la littérature scientifique et des guides de bonne pratique clinique.....	5
1.2.1 Stratégie de repérage de l'information scientifique.....	5
1.2.2 Sélection des publications.....	6
1.2.3 Appréciation des publications.....	8
1.2.4 Extraction de l'information.....	9
1.2.5 Analyse et synthèse des données.....	9
1.2.6 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	9
1.2.7 Aspects cliniques et économiques.....	10
1.3 Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des cliniciens.....	11
1.3.1 Aspects médico-administratifs.....	11
1.3.2 Consultation des parties prenantes.....	11
1.3.3 Méthode d'analyse et de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des cliniciens.....	11
1.3.4 Confidentialité et aspects éthiques.....	11
1.3.5 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles.....	12
1.4 Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve et processus de formulation des recommandations.....	12
1.5 Validation par les pairs.....	13
2 RÉSULTATS.....	14
2.1 Description des documents retenus.....	14
2.2 Efficacité des IgIV pour les indications en fertilité.....	14
2.2.1 Fausses couches inexplicables à répétition.....	14
2.2.2 Échecs répétés de l'implantation dans le contexte de la procréation assistée.....	17
2.2.3 Syndrome des antiphospholipides obstétrical.....	18
2.3 Efficacité des IgIV pour les indications en cardiologie.....	20
2.3.1 Cardiomyopathie dilatée.....	20
2.3.2 Cardiomyopathie péripartum.....	21
2.3.3 Myocardite.....	22

2.4	Efficacité des IgIV pour les autres indications.....	23
2.4.1	Hémochromatose néonatale	23
2.4.2	Hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse.....	25
2.4.3	Syndrome de fuite capillaire systémique (maladie de Clarkson)	25
2.5	Synthèse de l'analyse de l'efficacité des IgIV	26
2.6	Efficacité des IgSC	27
2.7	Innocuité	27
2.7.1	Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires.....	27
2.7.2	Effets indésirables relevés dans les monographies	29
2.7.3	Avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration.....	30
2.7.4	Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec	31
2.7.5	Synthèse.....	31
2.8	Modalités d'usage.....	32
2.8.1	Recommandations issues des guides de pratique clinique	33
2.9	Aspects cliniques.....	36
2.10	Aspects médico-administratifs.....	37
2.11	Aspects économiques	37
2.12	Consultation des parties prenantes.....	38
2.12.1	Consultation du comité consultatif.....	38
	DISCUSSION.....	39
	RECOMMANDATIONS CLINIQUES	41
	CONCLUSION	46
	MISE À JOUR.....	47
	RÉFÉRENCES	48
	ANNEXE A.....	56
	Cadre conceptuel de mobilisation des connaissances.....	56
	ANNEXE B.....	57
	Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique	57
	ANNEXE C.....	61
	Mandat du comité consultatif.....	61
	ANNEXE D.....	62
	Synthèse des recommandations des guides de bonne pratique clinique, des données contextuelles et de la perspective des cliniciens	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Liste des indications en fertilité, en cardiologie et autres indications.....	4
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques.....	7
Tableau 3	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents qui présentent des recommandations	8
Tableau 4	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	10
Tableau 5	Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique relative à l'efficacité des IgIV selon l'indication	27
Tableau B-1	Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques.....	58
Tableau B-2	Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de recommandations pour la pratique.....	60
Tableau D-1	Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et de la perspective des cliniciens sur l'usage des IgIV dans chacune des neuf indications à l'étude en fertilité, en cardiologie et autres indications.....	62
Tableau D-2	Synthèse des recommandations des guides de pratique clinique, de l'information provenant des monographies, des données contextuelles et de la perspective des cliniciens concernant les modalités d'usage des IgIV ou des IgSC	73

RÉSUMÉ

Introduction

Les immunoglobulines humaines non spécifiques (Ig) sont des produits stables extraits du plasma humain. Leur coût est élevé, leur approvisionnement est variable et leur usage au Québec connaît une constante augmentation depuis de nombreuses années dans plusieurs domaines médicaux. L'encadrement de l'usage des immunoglobulines humaines fait donc partie des préoccupations du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle du Québec (CCNMT), lequel a souligné un manque de recommandations concernant leur utilisation pour les indications dans les spécialités autres que la neurologie.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), à la suggestion du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle du Québec, a donc demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'élaborer des recommandations cliniques relatives à l'usage des immunoglobulines humaines pour les indications en hématologie, en immunologie clinique, en dermatologie, en rhumatologie, en infectiologie, en transplantation d'organe solide et autres indications, sous la forme de guides d'usage optimal. Au terme de ce projet qui doit clore ce grand chantier, l'Institut a élaboré des recommandations cliniques sur l'usage optimal des immunoglobulines humaines administrées par voie intraveineuse (IgIV) ou sous-cutanée (IgSC) pour traiter neuf indications qui n'avaient pas été couvertes dans les projets précédents.

Méthodologie

Une revue systématique des données issues de la littérature scientifique a été menée pour chacune des neuf indications sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV. Les principaux concepts retenus pour développer la stratégie dans les bases de données bibliographiques, interrogées en novembre et décembre 2021, sont les immunoglobulines et la fertilité ou autres indications. Une recherche manuelle de la littérature grise a également été réalisée en consultant, entre autres, les sites Web de sociétés savantes spécialisées dans le domaine en lien avec le thème des travaux. Ces recherches ont été complétées par la consultation des monographies officielles des immunoglobulines homologuées par Santé Canada, des avis publiés par Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ainsi que d'un rapport sur les incidents et les accidents transfusionnels publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les détails de la stratégie sont présentés à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

La sélection des documents, l'extraction et l'évaluation de la qualité méthodologique ont été effectuées de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques, alors que l'appréciation de la preuve scientifique et l'analyse de l'information recueillie ont été réalisées par une professionnelle puis validées par une seconde.

Les résultats sur l'efficacité sont accompagnés d'un énoncé de preuve auquel un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant). Les données sur l'innocuité ont quant à elles été synthétisées de manière narrative.

Les données contextuelles d'usage au Québec ont été documentées à l'aide d'un rapport sur leur utilisation réalisé par l'Institut national de santé publique du Québec à partir de l'information extraite de la base de données du système TraceLine^{MC}. Le site Web de Santé Canada a été consulté pour connaître le statut d'homologation des immunoglobulines administrées en intraveineuse.

Finalement, la perspective des cliniciens a été documentée en collaboration avec le comité consultatif composé d'experts québécois et elle est présentée sous forme de synthèse dans un tableau.

L'appréciation des données scientifiques et contextuelles ainsi que de la perspective des cliniciens a permis de structurer l'argumentaire menant à l'élaboration des recommandations. Seules les recommandations qui ont fait l'objet d'un consensus entre les experts ont été retenues. Les neuf indications retenues ont été classées en quatre catégories d'usage : IgIV recommandées, IgIV envisageables en option de traitement, IgIV non recommandées et Données insuffisantes.

Résultats

Des données scientifiques sur l'efficacité des immunoglobulines administrées en intraveineuse étaient disponibles pour la plupart des indications étudiées. Elles fournissent un niveau de preuve jugé de modéré à insuffisant selon lequel ces immunoglobulines sont efficaces pour prévenir les récurrences de l'hémochromatose néonatale chez les femmes qui ont déjà vécu une grossesse affectée par la maladie et pour améliorer les signes cliniques et paracliniques des enfants atteints de myocardite.

Avec un niveau de preuve faible, les données scientifiques laissent croire que les immunoglobulines administrées en intraveineuse seraient efficaces pour améliorer les signes cliniques et paracliniques des adultes atteints de myocardite fulminante, de cardiomyopathie péripartum ou pour les femmes qui vivent des fausses couches répétées inexplicables.

Le niveau de preuve scientifique a été jugé faible ou insuffisant concernant l'efficacité des immunoglobulines pour améliorer les résultats cliniques des personnes qui vivent des échecs d'implantation répétés inexplicables ou pour prévenir la récurrence des crises chez les personnes atteintes du syndrome de fuite capillaire systémique.

Selon les données scientifiques disponibles, les immunoglobulines administrées en intraveineuse ne seraient pas efficaces pour améliorer les résultats cliniques des personnes atteintes d'un syndrome des antiphospholipides obstétrical (avec un niveau de preuve jugé modéré ou insuffisant) ou d'une cardiomyopathie dilatée (avec un niveau de preuve jugé de faible à insuffisant).

Finalement, le niveau de preuve scientifique est jugé insuffisant concernant l'efficacité des immunoglobulines pour améliorer les signes cliniques et paracliniques de l'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par plasmaphérèse.

Les données scientifiques sur l'innocuité indiquent que la majorité des réactions transfusionnelles qui surviennent après l'administration d'immunoglobulines en intraveineuse ne sont pas graves. Néanmoins, différentes réactions graves ont tout de même été rapportées dans la littérature scientifique ou au système d'hémovigilance du Québec, mais ces événements restent rares. Parmi celles-ci, la réaction thromboembolique et la réaction hémolytique ont fait l'objet d'études et de communications de la part de Santé Canada et de la Food and Drug Administration au cours des dernières années.

Selon les guides de pratique clinique retenus, les immunoglobulines sont recommandées ou envisageables en option de traitement pour l'hémochromatose néonatale et pour le syndrome de fuite capillaire systémique. La majorité des guides de pratique clinique ne recommandent pas ou n'ont pas examiné l'usage des immunoglobulines pour les fausses couches répétées inexplicables, les échecs d'implantation répétés dans le contexte de la procréation assistée, le syndrome des antiphospholipides obstétrical, la cardiomyopathie dilatée et la myocardite. Les guides de pratique clinique retenus n'ont pas examiné ou ne formulent pas de recommandations concernant la cardiomyopathie péripartum et l'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse. Dans ce dernier cas, les recommandations émises concernant l'hypogammaglobulinémie secondaire, pour laquelle les immunoglobulines sont envisageables en option de traitement, ont été considérées en tenant compte de leur caractère indirect.

La recherche de littérature scientifique et de guides de pratique clinique n'a permis de repérer aucune étude qui aurait publié des données sur l'efficacité ou l'innocuité des immunoglobulines sous-cutanées ni de recommandation d'usage de ces immunoglobulines pour les indications à l'étude. La perspective des parties prenantes consultées, grâce à leur expertise et à leur expérience clinique, a donc permis de formuler les recommandations d'usage incluses dans le guide d'usage optimal.

Recommandations

L'appréciation des données scientifiques et contextuelles ainsi que la perspective des cliniciens ont permis d'émettre les recommandations suivantes :

- l'INESSS recommande l'usage des IgIV ou des IgSC pour les femmes enceintes qui ont déjà eu une grossesse affectée par l'hémochromatose néonatale et pour prévenir les récurrences de crises qui menacent le pronostic vital chez les personnes qui ont un diagnostic confirmé de syndrome de fuite capillaire systémique;
- l'INESSS recommande que l'usage des IgIV ou des IgSC soit envisageable en option de traitement, en traitement de deuxième intention ou dans des situations particulières, pour certaines femmes qui vivent des fausses couches répétées inexplicables ou des échecs d'implantation répétés dans le contexte de la

procréation assistée, pour les myocardites aiguës chez l'enfant ou fulminantes chez l'adulte ou pour certains cas d'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse;

- l'INESSS ne recommande pas l'usage des IgIV dans les cas du syndrome des antiphospholipides obstétrical, de la cardiomyopathie dilatée, de la cardiomyopathie péripartum ou pour la myocardite non fulminante chez l'adulte;
- en raison de l'insuffisance des données scientifiques disponibles concernant le traitement d'une crise aiguë chez une personne atteinte du syndrome de fuite capillaire systémique, l'INESSS n'a pas été en mesure de formuler de recommandations pour cette indication.

Conclusion

En conclusion, les recommandations formulées dans le guide d'usage optimal sur l'usage des immunoglobulines en fertilité, en cardiologie et autres indications s'ajoutent à celles présentes dans les guides précédents en neurologie, en hématologie, en immunologie clinique, en dermatologie, en rhumatologie, en infectiologie et en transplantation d'organes solides qui ont pour objectif de réduire l'usage inapproprié de cette ressource.

Mise à jour

La pertinence de mettre à jour le guide d'usage optimal sera évaluée dans 4 ans, soit en 2026, selon l'avancement des données scientifiques, l'inscription ou l'introduction de nouvelles thérapies ou technologies, le changement des pratiques et les besoins de l'Institut au regard de travaux futurs.

SUMMARY

Optimal use of immunoglobulin in fertility, cardiology and other indications

Introduction

Non-specific human immunoglobulins are stable products derived from human plasma. Their cost is high, their supply variable, and their use in Québec has been steadily increasing for many years in several areas of medicine, including infectious diseases. Providing a framework for the use of non-specific human immunoglobulins is therefore one of the concerns of Québec's Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), which has called attention to the lack of recommendations regarding their use for indications in specialties other than neurology.

At the CCNMT's suggestion, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) therefore asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to develop clinical recommendations regarding the use of human immunoglobulin for indications in hematology, clinical immunology, dermatology, rheumatology, infectious diseases, solid organ transplantation and other indications, in the form of optimal use guides. At the completion of this project, which should bring this major undertaking to a close, INESSS developed clinical recommendations for the optimal use of human immunoglobulin administered intravenously (IVIg) or subcutaneously (SCIg) to treat nine indications that were not covered in the previous projects.

Methodology

The literature search was conducted by a scientific information advisor (librarian) in collaboration with a scientific professional. The main concepts selected for developing the strategy were immunoglobulins and fertility or other indications. The MEDLINE, Embase, and Cochrane Database of Systematic Reviews bibliographic databases were queried in November and December 2021. In addition, a manual search of the gray literature was performed by consulting, among others, the websites of learned societies specializing in the field related to the topic of interest. These searches were supplemented by consulting the product monographs for Health Canada-approved immunoglobulins, Health Canada and U.S. Food and Drug Administration (FDA) advisories, and a report on transfusion-related incidents and accidents published by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Details of the strategy are presented in Appendix A of the document entitled "Annexes complémentaires".

Items were selected and retrieved and methodological quality assessed independently by two scientific professionals, and the assessment of the scientific evidence and the analysis of the data collected were performed by one professional and validated the other.

The efficacy results are accompanied by a statement of evidence to which an overall level of scientific evidence was assigned according to a four-level scale (high, moderate, low, insufficient). The safety data were synthesized in narrative form.

Contextual utilization data for Québec were documented using a report on their use produced by the Institut national de santé publique du Québec based on data extracted from the TraceLine™ database. Health Canada's website was consulted for the approval status of intravenous immunoglobulins.

Lastly, the clinician perspective was documented in collaboration with the advisory committee consisting of Québec experts and is presented in summary form in a table.

The assessment of the scientific and contextual data and the clinician perspective enabled us to structure the argument leading to the development of the recommendations. Only those recommendations for which there was a consensus among the experts were selected. The nine indications were divided into four use categories: IVIg recommended, IVIg a possible treatment option, IVIg not recommended, and insufficient data.

Results

Scientific data on the efficacy of intravenous immunoglobulin were available for most of the indications of interest. They provide a level of evidence considered moderate to insufficient that it is effective in preventing recurrences of neonatal hemochromatosis in women who have had a previous pregnancy affected by this disorder and in improving the clinical and paraclinical signs in children with myocarditis.

With a low level of evidence, the scientific data suggest that intravenous immunoglobulin would be effective in improving the clinical and paraclinical signs in adults with fulminant myocarditis or peripartum cardiomyopathy, or in women who experience unexplained, repeated miscarriages.

The level of scientific evidence regarding the efficacy of immunoglobulin in improving clinical outcomes in individuals experiencing unexplained, repeated implantation failure or in preventing the recurrence of seizures in individuals with systemic capillary leak syndrome was considered low or insufficient.

The available scientific data suggest that intravenous immunoglobulin is not effective in improving clinical outcomes in individuals with obstetrical antiphospholipid syndrome (with a level of evidence considered moderate or insufficient) or dilated cardiomyopathy (with a level of evidence considered low to insufficient).

Lastly, the level of scientific evidence regarding the efficacy of immunoglobulin in improving the clinical and paraclinical signs of hypogammaglobulinemia due to plasmapheresis treatment was considered insufficient.

The scientific safety data indicate that most of the transfusion reactions that occur after intravenous immunoglobulin administration are not serious. Nevertheless, various serious reactions have been reported in the scientific literature or to Québec's hemovigilance system, but these events are rare. Two of these reactions, thromboembolic reaction and

hemolytic reaction, have been the subject of studies and of Health Canada and the Food and Drug Administration advisories in the past few years.

According to the selected clinical practice guidelines, immunoglobulin is recommended or can be considered a treatment option for neonatal hemochromatosis and systemic capillary leakage syndrome. Most of the clinical practice guidelines do not recommend or have not examined the use of immunoglobulin for unexplained recurrent miscarriages, recurrent implantation failure in the context of assisted reproduction, obstetric antiphospholipid syndrome, dilated cardiomyopathy, or myocarditis. The selected clinical practice guidelines have not considered or do not make any recommendations concerning peripartum cardiomyopathy or post-plasmapheresis hypogammaglobulinemia. In the latter case, the recommendations concerning secondary hypogammaglobulinemia, for which immunoglobulin may be contemplated as a treatment option, were considered while acknowledging their indirectness.

A search of the scientific literature and clinical practice guidelines did not yield any studies that have published efficacy or safety data on subcutaneous immunoglobulin or recommendations concerning its use for the indications of interest. It was therefore the perspectives of the stakeholders consulted, gained from their expertise and clinical experience, that were used to make the recommendations for use included in the optimal use guide.

Recommendations

Based on an assessment of the scientific and contextual data and on the clinician perspective, the following recommendations have been made:

- INESSS recommends the use of IVIg or SCIg in pregnant women who have had a previous pregnancy affected by neonatal hemochromatosis and to prevent the recurrence of life-threatening attacks in individuals with a confirmed diagnosis of systemic capillary leak syndrome;
- INESSS recommends that IVIg or SCIg be considered a treatment option for second-line therapy or in special situations for certain women who experience unexplained, repeated miscarriages or repeated implantation failure in the context of assisted reproduction, for acute myocarditis in children and fulminant myocarditis in adults, and for certain cases of post-plasmapheresis hypogammaglobulinemia;
- INESSS does not recommend the use of IVIg for obstetrical antiphospholipid syndrome, dilated cardiomyopathy or peripartum cardiomyopathy, or for non-fulminant myocarditis in adults;
- Because of insufficient available scientific data on the treatment of an acute attack in a patient with systemic capillary leak syndrome, INESSS was not able to make any recommendations regarding this indication.

Conclusion

In conclusion, the recommendations made in the optimal use guide on the use of immunoglobulin in fertility, cardiology and other indications are in addition to those in the previous guides for neurology, hematology, clinical immunology, dermatology, rheumatology, infectious diseases and solid organ transplantation, all of which are intended to reduce the inappropriate use of this resource.

Update

The need to update the optimal use guide will be assessed in 4 years, that is, in 2026, based on the advancement of the scientific data, the listing or introduction of new therapies or technologies, practice changes, and INESSS's needs with regard to future work.

SIGLES ET ACRONYMES

AGREE GRS	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Rating Scale Instrument</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
DBBM	Direction de la biovigilance et de la biologie médicale
ECRA	Essai clinique à répartition aléatoire
ECRNA	Essai clinique à répartition non aléatoire
ENCAA	Étude quasi expérimentale non comparative avant-après
FDA	Food and Drug Administration
FEV	Fraction d'éjection ventriculaire
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
IC	Intervalle de confiance
Ig	Immunoglobulines humaines non spécifiques
IgG	Immunoglobulines G
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IgSC	Immunoglobulines sous-cutanées
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (l'Institut)
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PICO	Population (P) à l'étude, l'intervention (I), les comparateurs (C), les résultats d'intérêt (en anglais <i>outcomes</i> : O)
PIPOH	Population (P) à qui s'adresse l'intervention (I), les professionnels (P) à qui s'adressent les travaux, les paramètres d'intérêt (O), milieu et contexte de l'intervention (en anglais <i>health care setting</i> : H)
R-AMSTAR	<i>Revised Assessing of Multiple Systematic Reviews</i>
RC	Rapport de cotes
RR	Rapport de risque
RRI	Rapport de risque instantané
TACO	<i>Transfusion-Associated Circulatory Overload</i> (surcharge circulatoire associée à une transfusion)
TRALI	<i>Transfusion-Related Acute Lung Injury</i> (lésion pulmonaire aiguë associée à une transfusion)

INTRODUCTION

Problématique

Les préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques sont des produits stables, extraits du plasma humain. L'organisme sans but lucratif Héma-Québec, qui relève du ministère de la Santé et des Services sociaux, est le seul organisme au Québec habilité à fournir des immunoglobulines aux établissements de santé. Au Canada, il n'existe pour le moment aucun laboratoire de fractionnement, ce procédé coûteux qui permet d'extraire les immunoglobulines du plasma humain. Toutefois, Héma-Québec a pu envoyer au fractionnement une partie du volume de plasma récolté. L'envoi de plasma en fractionnement combiné à l'optimisation de l'utilisation des immunoglobulines a permis de combler 27,9 % des besoins en Ig au Québec pour l'année 2020-2021, alors que l'autre portion des immunoglobulines distribuée provenait de l'étranger [Héma-Québec, 2021]. La nécessité pour Héma-Québec de s'approvisionner auprès de fournisseurs externes, dont la plupart sont établis aux États-Unis, a pour conséquence un approvisionnement variable et des coûts élevés qui fluctuent suivant le taux de change. De plus, comme la disponibilité du plasma dépend des dons de sang, parfois insuffisants, une pénurie pourrait survenir.

À l'échelle mondiale, le Canada est un des pays où l'on observe la plus grande utilisation d'immunoglobulines par habitant [Santé Canada, 2018]. Au Canada, entre 2013 et 2018, le Québec était la province qui utilisait le plus d'immunoglobulines par habitant [Santé Canada, 2018]. Leur usage au Québec est en croissance constante. En 2020, Héma-Québec rapportait une augmentation de cet usage au Québec de 32,3 % depuis 2015-2016, avec un taux d'augmentation annuel de 4,5 % pour l'année 2019-2020 [Héma-Québec, 2020]. Néanmoins, le taux de suffisance était stable en raison d'une hausse des dons de plasma au Québec, qui a permis de répondre à l'augmentation de la demande [Héma-Québec, 2020].

Au Québec, les préparations d'immunoglobulines sont utilisées comme traitement des personnes qui présentent différentes indications, principalement en immunologie clinique (38,2 %), en neurologie (23,8 %), en hématologie (19,5 %) ainsi que pour d'autres indications (13,4 %) [INSPQ, 2021].

Contexte de la demande

Le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), rattaché à la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM), s'est questionné sur l'utilisation appropriée des immunoglobulines. Après la publication d'un premier guide d'usage optimal (GUO) des immunoglobulines en neurologie par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux en 2017 [INESSS, 2017], aucune recommandation récente n'avait été élaborée sur leur usage dans d'autres spécialités médicales, ce qui pouvait entraîner une utilisation non efficiente de ce produit. C'est pourquoi le MSSS, à la suggestion du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle, a demandé à l'INESSS d'élaborer des recommandations relatives à

l'usage optimal des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IgIV) ou sous-cutanée (IgSC) pour ces autres spécialités. Ainsi l'INESSS a publié entre 2020 et 2021 six guides d'usage optimal des immunoglobulines pour les indications en hématologie [INESSS, 2020c], en immunologie clinique [INESSS, 2020b], en dermatologie [INESSS, 2020a], en rhumatologie [INESSS, 2021a], en infectiologie [INESSS, 2021b] et en transplantation d'organes solides [INESSS, 2022a]. Pour finaliser ce grand chantier, le présent projet a pour but d'élaborer des recommandations d'usage optimal des immunoglobulines pour les indications qui n'ont pas été abordées dans les précédents guides. Les indications se rapportent principalement aux domaines de la fertilité et de la cardiologie, mais aussi à d'autres domaines.

L'objectif des travaux était d'élaborer des recommandations destinées aux professionnels de la santé et aux décideurs pour favoriser un usage optimal des immunoglobulines en fertilité, en cardiologie et autres indications au Québec. Le guide d'usage optimal a également été élaboré dans le but d'aider les spécialistes de la fertilité, les cardiologues et d'autres médecins spécialistes ou qui possèdent une expertise dans le traitement des personnes atteintes d'une des neuf indications retenues avec des immunoglobulines. De même, le guide d'usage optimal vise à outiller ces professionnels de la santé pour optimiser l'usage des immunoglobulines dans ces domaines et à en assurer l'emploi efficient dans la population cible.

1 MÉTHODOLOGIE

Pour répondre à la demande du MSSS et favoriser l'appropriation, la diffusion et l'adoption des recommandations, l'INESSS a choisi une approche collaborative, soit la « mobilisation des connaissances ».

Cette approche consiste à rassembler, à intégrer et à synthétiser de façon rigoureuse l'ensemble des connaissances sur lesquelles reposent les recommandations sur l'usage optimal des IgIV. Ces connaissances s'appuient sur les trois types de données suivants :

- les données scientifiques, qui regroupent les données issues de la littérature scientifique et des guides de bonne pratique clinique, constituent la « preuve scientifique » sur laquelle reposent les recommandations;
- les données contextuelles, qui fournissent de l'information sur les conditions de l'applicabilité des interventions dans un contexte donné, sur la faisabilité et sur l'accessibilité des pratiques ou des interventions à l'étude;
- la perspective des cliniciens, qui renseigne sur l'applicabilité, la pertinence et l'acceptabilité des interventions, provient de l'expérience de pratique des professionnels de la santé.

La synthèse des données scientifiques et contextuelles ainsi que de la perspective des cliniciens constitue « l'ensemble de la preuve » à partir de laquelle sont formulées les recommandations. La méthode est décrite en détail dans la section ci-dessous, en fonction du type des données analysées.

1.1 Question décisionnelle et questions d'évaluation

En tout, neuf indications ont été étudiées et sont présentées au [tableau 1](#). Cette liste d'indications a été déterminée à partir d'une recherche exploratoire des guides de pratique clinique (GPC), de revues systématiques et d'autres documents pertinents relatifs à l'usage optimal des immunoglobulines pour les indications qui n'ont pas été traitées dans les autres guides d'usage optimal, complétée par la perspective des cliniciens du comité consultatif. Ce processus a permis de repérer des indications dans les domaines de la fertilité et de la cardiologie, ainsi que trois autres indications qui n'avaient pas encore été abordées dans les autres guides d'usage optimal.

Tableau 1 Liste des indications en fertilité, en cardiologie et autres indications

Indications en fertilité, en cardiologie et autres indications
Fertilité <ol style="list-style-type: none">1. Fausses couches inexplicables à répétition2. Échecs répétés de l'implantation dans le contexte de la procréation assistée3. Syndrome des antiphospholipides obstétrical
Cardiologie <ol style="list-style-type: none">4. Cardiomyopathie dilatée5. Cardiomyopathie péripartum6. Myocardite
Autres indications <ol style="list-style-type: none">7. Hémochromatose néonatale8. Hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse9. Syndrome de fuite capillaire systémique

1.1.1 Question décisionnelle

Au Québec, quelles sont les recommandations sur l'usage optimal des immunoglobulines en fertilité, en cardiologie et autres indications à l'étude?

1.1.2 Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation 1 et 2 ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO, soit la population (P) à l'étude, l'intervention (I), les comparateurs (C), les résultats d'intérêt (en anglais *outcomes* : O).

La question d'évaluation 3 a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PIPOH, soit la population (P) à qui s'adresse l'intervention (I), les professionnels (P) à qui s'adressent les travaux, les paramètres d'intérêt (O) ainsi que le milieu et le contexte de l'intervention (en anglais *health care setting* : H).

Question 1 – Efficacité

Quelle est l'efficacité des immunoglobulines, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques pour chacune des indications à l'étude?

Question 2 – Innocuité

Quels sont les effets indésirables associés à l'administration des immunoglobulines, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, chez l'enfant et l'adulte, pour chacune des indications à l'étude?

Question 3 – Modalités d’usage

Quelles sont les modalités d’usage des immunoglobulines?

- a. Quelles sont les indications pour lesquelles l’usage des immunoglobulines est recommandé et, le cas échéant, dans quelles conditions?
- b. Quelles sont les doses et les fréquences recommandées pour administrer un traitement initial et celles recommandées pour administrer un traitement d’entretien?
- c. Quelles sont les contre-indications à retenir et les précautions à prendre?
- d. Quelle est la durée de traitement à privilégier?
- e. Quels sont les critères d’amorce, de suivi et d’arrêt d’un traitement aux immunoglobulines?

Question 4 – Aspects cliniques

Quelles sont les caractéristiques principales de la maladie pour chacune des indications à l’étude?

Question 5 – Aspects médico-administratifs

Quels sont le nombre de patients traités et la quantité d’immunoglobulines administrée au Québec en 2019-2020 relativement aux indications à l’étude?

Question 6 – Aspects économiques

Quels sont les coûts associés à l’usage des immunoglobulines pour les indications à l’étude?

1.2 Recherche et méthode de synthèse des données issues de la littérature scientifique et des guides de bonne pratique clinique

1.2.1 Stratégie de repérage de l’information scientifique

1.2.1.1 Questions 1 et 2 – Efficacité et innocuité

Pour répondre aux questions 1 et 2 sur l’efficacité et l’innocuité des IgIV pour les neuf indications retenues, une conseillère en information scientifique (bibliothécaire), en collaboration avec les professionnelles scientifiques attirées au projet, a élaboré les stratégies de recherche et réalisé le repérage de la littérature scientifique dans les bases de données bibliographiques.

Ces stratégies sont présentées en détail à l’annexe A du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]. Pour diminuer les biais de divulgation, le repérage de l’information a été effectué dans plus d’une base de données, soit MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) et EBM Reviews (Ovid). Celui-ci a couvert la période depuis la date de création des bases de données jusqu’en novembre 2021 pour les indications en fertilité

et en cardiologie, et jusqu'en décembre 2021 pour les autres indications, pour y repérer toutes les études primaires et les méta-analyses publiées sur les indications à l'étude. Une recherche manuelle a été réalisée dans PubMed en juillet 2022 avec les mots clés « *immunoglobulin* » et « *miscarriage* » or « *spontaneous abortion* » or « *implantation failure* » or « *myocarditis* » or « *cardiomyopathy* » or « *systemic capillary leak syndrome* » or « *hemochromatosis* » or « *plasmapheresis and hypogammaglobulinemia* » pour repérer les publications parues après la recherche initiale. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Les bibliographies des publications sélectionnées ont été consultées pour repérer d'autres documents pertinents. De plus, une recherche spécifique a été menée afin de repérer les études et les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques, en utilisant le moteur de recherche Google. Des sites contenant de l'information sur les études scientifiques en cours ont également été consultés – voir l'annexe A du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

Les monographies officielles des immunoglobulines homologuées par Santé Canada ont été examinées dans la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, dans l'*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration des États-Unis et Santé Canada, ainsi que le rapport sur les incidents et les accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec, publié par l'Institut national de santé publique du Québec, ont également été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité.

1.2.1.2 Question 3 – Modalités d'usage des Ig

Parce que la question de recherche 3 ne concernait ni l'efficacité ni l'innocuité, la recherche documentaire a été limitée aux guides de pratique clinique publiés de janvier 2011 à décembre 2021. Ces documents ont été recherchés parmi les références obtenues pour répondre aux questions 1 et 2. Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations et d'ordres professionnels concernés par le thème des travaux. La liste des sites consultés est présentée à l'annexe A du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

1.2.2 Sélection des publications

La sélection des documents repérés par la recherche de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques, selon les critères présentés au [tableau 2](#) concernant les études scientifiques, et au [tableau 3](#) concernant les guides de pratique clinique. Les divergences d'opinions ont été réglées en tenant compte de l'avis d'une troisième personne. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse. Lorsqu'une méta-analyse adéquate était disponible pour un paramètre d'intérêt donné, les études individuelles incluses dans cette méta-analyse n'ont pas été retenues pour ce paramètre. Si des études primaires qui satisfont aux critères du [tableau 2](#) n'avaient pas été incluses dans

une méta-analyse, celles-ci ont été retenues. Dans le cas où une méta-analyse n'incluait qu'une seule étude, on a tenu compte des résultats de l'étude primaire.

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques

Critères d'inclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> Personnes (enfants ou adultes) atteintes ou qui présentent l'une des indications mentionnées dans le tableau 1
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulines humaines non spécifiques administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée
COMPARATEURS	<ul style="list-style-type: none"> Placébo ou autres options thérapeutiques
RÉSULTATS D'INTÉRÊT	<p>Fertilité</p> <ul style="list-style-type: none"> Naissance vivante ou fausse couche Complications de grossesse ou néonatales Effets indésirables <p>Cardiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> Taux de mortalité Durée de l'hospitalisation Fonction ventriculaire Effets indésirables <p>Autres</p> <ul style="list-style-type: none"> Amélioration des signes et symptômes cliniques et paracliniques Effets indésirables
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE¹	<ul style="list-style-type: none"> Méta-analyse Essais cliniques à répartition aléatoire ou non aléatoire Études quasi expérimentales comparatives avant-après Études observationnelles (études de cohortes, études cas-témoins)
ANNÉE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> Année de création des bases de données jusqu'en décembre 2021
Critères d'exclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> Sujets non humains
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> Études qui ont eu recours aux interventions multimodales et dans lesquelles il est impossible de reconnaître les résultats attribuables à l'utilisation des immunoglobulines humaines
LANGUE	<ul style="list-style-type: none"> Autre langue que le français et l'anglais

1. Le type de plan (devis) d'étude recherché varie selon les questions de recherche, puisqu'il a été prévu de procéder selon un processus itératif basé sur la pertinence et la qualité de l'information trouvée, suivant la hiérarchie du type d'étude le plus optimal (voir le [tableau B-2](#) de l'annexe B du présent rapport).

Tableau 3 Critères d’inclusion et d’exclusion des documents qui présentent des recommandations

Critères d’inclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants et adultes dont l’état clinique correspond à l’une des indications en fertilité, en cardiologie ou pour les autres indications mentionnées dans le tableau 1
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunoglobulines humaines non spécifiques, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée
PROFESSIONNELS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Médecins spécialistes, médecins de famille
RÉSULTATS D’INTÉRÊT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recommandations d’usage ▪ Doses et fréquence d’administration ▪ Contre-indications et précautions à prendre ▪ Durée du traitement ▪ Critères d’amorce, de suivi et d’arrêt du traitement
MILIEU ET CONTEXTE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Milieux hospitalier et ambulatoire
ANNÉE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Janvier 2011 à décembre 2021
Critères d’exclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sujets non humains
LANGUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autre langue que le français et l’anglais
MILIEU ET CONTEXTE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Guide dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Document qui présente des recommandations dont la qualité méthodologique est jugée insuffisante selon la grille d’évaluation AGREE GRS

1.2.3 Appréciation des publications

Les documents ont été évalués de manière indépendante par deux professionnelles scientifiques. En présence d’une divergence d’opinions importante relative à l’évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l’avis d’une troisième personne a été sollicité.

Les outils et grilles d’évaluation de la qualité méthodologique utilisés sont les suivants :

- AGREE GRS (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Global Rating Scale Instrument*) pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2010];
- R-AMSTAR (*Revised Assessing of Multiple Systematic Reviews*) pour évaluer la qualité des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010];

- la liste CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour évaluer la qualité des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ou non aléatoire (ECRNA) [CASP-ECRA, 2018];
- la liste CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour évaluer la qualité des études observationnelles (cohortes) [CASP-cohorte, 2018];
- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) servant à évaluer la qualité des études quasi expérimentales non comparatives avant-après (ENCAA) [ASPC, 2014].

Les résultats de l'appréciation des publications ont été regroupés dans des tableaux selon l'outil ou la grille d'évaluation utilisés et ils sont présentés à l'annexe C du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

1.2.4 Extraction de l'information

L'extraction des données a été effectuée par une professionnelle scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques études pour en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par une deuxième professionnelle scientifique. Ces tableaux sont disponibles à l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

1.2.5 Analyse et synthèse des données

Les données scientifiques, les recommandations de bonnes pratiques cliniques et l'information clinique ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux. L'ensemble des données a été analysé sous la forme d'une synthèse narrative analytique qui est présentée en fonction des résultats d'intérêt, le cas échéant.

1.2.6 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique repose sur le jugement qui porte sur l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères d'appréciation suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères sont décrits dans le [tableau B-1](#) de l'annexe B du présent rapport. Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique pour faire état de la confiance dans les résultats des données scientifiques (voir le [tableau 4](#)). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les professionnelles scientifiques qui ont effectué la revue systématique de la littérature afin de répondre aux différentes questions d'évaluation.

Tableau 4 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Niveau de preuve	Définition
ÉLEVÉ	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau élevé de confiance selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
MODÉRÉ	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit affectée par les résultats d'études futures.
FAIBLE	Tous les critères ou la plupart de ceux-ci ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
INSUFFISANT	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance dans le lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ils ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

1.2.7 Aspects cliniques et économiques

Pour répondre aux questions d'évaluation 4 et 6, des revues narratives de la littérature ont été effectuées par deux professionnelles scientifiques.

Les documents retenus pour répondre aux questions 1 à 3 ont été consultés.

Une recherche manuelle de la littérature à l'aide du moteur de recherche Google a également été faite en consultant, notamment, les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations et d'ordres professionnels. Tous les documents en français ou en anglais, sans limites de date, ont été retenus. De plus, les bibliographies des publications pertinentes ont été consultées. Pour répondre à la question 4, le site *Orphanet* et le site du Regroupement québécois des maladies orphelines ont également été explorés.

L'information principale sur la question 4 a été intégrée dans un tableau-synthèse – voir le [tableau D-1](#) à l'annexe D du présent rapport). Une synthèse narrative de l'information concernant la question 6 est quant à elle présentée à la [section 2.11](#).

1.3 Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des cliniciens

1.3.1 Aspects médico-administratifs

Pour répondre à la question 5 qui porte sur le nombre de personnes traitées et la quantité d'immunoglobulines administrée au cours des années 2019 et 2020 au Québec, un rapport sur l'utilisation des Ig, administrées par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée et produit par l'Institut national de santé publique du Québec a été consulté [INSPQ, 2021]. L'information contenue dans ce rapport a été extraite de la base de données du système Trace Line^{MC}, qui contient des données primaires collectées dans 87 banques de sang sur l'utilisation des immunoglobulines. Plus précisément, les variables documentées dans le cadre de ce projet sont le nombre de personnes traitées et le nombre de grammes d'immunoglobulines administrés relativement à l'ensemble des indications et par indication en fertilité, en cardiologie ou pour les trois autres indications retenues. Enfin, le site Web de Santé Canada a été exploré pour déterminer le statut d'homologation des IgIV et des IgSC.

1.3.2 Consultation des parties prenantes

Afin de l'accompagner dans ses travaux, l'INESSS a formé un comité consultatif, dont la liste des membres est présentée dans les pages liminaires du présent document et le mandat à son annexe C. À l'occasion de réunions formelles, la consultation des membres de ce comité a permis, notamment, de recueillir leur perspective et de contextualiser les données scientifiques analysées au regard de la pratique clinique québécoise. Leur contribution a été consignée de manière qualitative en utilisant des comptes rendus de réunion. Ces derniers contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants et les précisions sur le suivi à effectuer.

1.3.3 Méthode d'analyse et de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des cliniciens

Les aspects médico-administratifs ainsi que l'information recueillie lors de la consultation des parties prenantes sont présentés sous forme de synthèse dans le [tableau D-1](#) à l'annexe D du présent rapport.

1.3.4 Confidentialité et aspects éthiques

Les membres de l'équipe de projet ainsi que les membres des comités ont été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'Institut et chacun des collaborateurs participant aux travaux a pris connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

1.3.5 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer au présent projet a dû déclarer les intérêts personnels qui pouvaient la placer dans une situation susceptible d'entraîner un conflit d'intérêts, qu'il soit commercial, financier, relatif à la carrière, relationnel ou d'une autre nature. Elle a également dû déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient la placer dans une situation susceptible d'entraîner un conflit de rôles. Le cas échéant, la déclaration a été faite à l'aide du formulaire uniformisé applicable à l'INESSS.

Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs du projet ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles est divulgué publiquement dans les pages liminaires de ce rapport, par souci de transparence.

1.4 Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve et processus de formulation des recommandations

Les recommandations relatives à l'usage des IgIV en fertilité, en cardiologie et autres indications ont été élaborées avec l'aide des membres du comité consultatif. Pour chaque indication, un tableau-synthèse, qui met en parallèle : 1) les données scientifiques; 2) les recommandations de bonne pratique clinique; 3) les données contextuelles; et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à l'INESSS à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présenté au comité consultatif. Des données contextuelles et la perspective des cliniciens sur chacune des recommandations ont été apportées par les experts au cours des réunions. Chacun des tableaux de preuve était accompagné d'une synthèse narrative mettant en parallèle les données issues de la recherche, du contexte et de l'expérience et soulignant les éléments concordants et les éléments divergents.

Les neuf indications à l'étude ont été classées dans les quatre catégories d'usage suivantes, et ce, principalement selon les données scientifiques à l'appui :

- IgIV recommandées : indications pour lesquelles l'efficacité des IgIV a été démontrée avec un niveau de preuve élevé, modéré ou faible, et pour lesquelles l'analyse et la synthèse des données ont mené à recommander leur usage en première intention;
- IgIV envisageables en option de traitement : indications pour lesquelles l'efficacité des IgIV est associée à un niveau de preuve faible ou insuffisant, et pour lesquelles l'analyse et la synthèse des données ont permis d'envisager leur usage en option de traitement de deuxième intention (échec, intolérance ou contre-indications relatives aux traitements de première intention) ou dans des situations particulières;

- IgIV non recommandées : indications pour lesquelles les données scientifiques et la perspective des cliniciens indiquent un manque d'efficacité des IgIV, voire un éventuel effet délétère, ou dont la justification physiopathologique est insuffisante;
- Données insuffisantes : indications pour lesquelles l'appréciation des données ne permet pas de tirer de conclusions à propos de l'efficacité des IgIV.

L'appréciation des données scientifiques et contextuelles ainsi que de la perspective des cliniciens sur lesquelles repose l'élaboration des recommandations a permis de structurer l'argumentaire menant aux recommandations, de compenser les biais inhérents à chacune des sources de données et ainsi d'accroître la fiabilité des recommandations [Denzin et Lincoln, 2000].

Un processus délibératif informel portant sur l'ensemble de la preuve a permis de formuler des recommandations initiales. De façon générale, lors des rencontres des membres du comité consultatif, les recommandations ont été élaborées en prenant en considération les aspects suivants : la preuve scientifique (niveau de preuve), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients d'une recommandation, les valeurs et les préférences des professionnels ou des usagers, l'applicabilité des différentes options de traitement ou d'intervention dans le contexte de la pratique au Québec, les moyens disponibles dans les différents milieux ainsi que les conséquences de leur application dans la population cible, et les répercussions potentielles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

Les recommandations retenues sont celles à propos desquelles un consensus entre les experts a été obtenu. À défaut d'un consensus sur la portée ou la pertinence d'inclure une recommandation, cette dernière a été retirée ou reformulée. Des ajustements d'ordre rédactionnel ont été apportés par les experts membres du comité consultatif, en délibéré ou par courriel, afin d'en arriver à des recommandations finales.

1.5 Validation par les pairs

Le guide d'usage optimal et le rapport en soutien de ce guide ont été envoyés à trois lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise, de leur engagement dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec; leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final, le cas échéant. Ils sont reproduits dans des tableaux récapitulatifs à l'annexe H du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

2 RÉSULTATS

2.1 Description des documents retenus

La recherche de l'information scientifique effectuée dans le cadre des revues systématiques de la littérature portant sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV a permis de repérer 6 304 publications, parmi lesquelles ont été retenus 31 études primaires et 14 guides de pratique clinique.

Le processus de sélection des études, sous forme de diagramme de flux, et la liste des documents inclus et de ceux exclus avec les raisons de leur exclusion, ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents sélectionnés sont présentés respectivement aux annexes B et C du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

2.2 Efficacité des IgIV pour les indications en fertilité

2.2.1 Fausses couches inexplicées à répétition

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir deux méta-analyses [Wang *et al.*, 2016; Wong *et al.*, 2014], deux essais cliniques à répartition aléatoire [Yamada *et al.*, 2022; Nazari *et al.*, 2015] et deux études de cohortes [Carp *et al.*, 2001; Dupont *et al.*, 1998]. Les études retenues incluaient des participantes chez qui les causes connues de fausses couches (p. ex. anticorps antiphospholipides, anatomie utérine anormale, caryotypes parentaux anormaux ou défauts de la phase lutéale) avaient été éliminées. Les définitions employées pour établir le diagnostic de fausses couches à répétition variaient cependant entre les études. De plus, le critère d'inclusion concernant l'âge changeait selon les études, ce qui pourrait influencer sur les résultats observés. Finalement, les doses, les moments et les durées d'administration des immunoglobulines différaient également selon les études, ce qui complique l'analyse et la formulation de conclusions fiables. La synthèse de l'information issue des études retenues est présentée aux tableaux D-1 à D-3 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

La méta-analyse de Wang et ses collaborateurs inclut 11 essais cliniques à répartition aléatoire réalisés chez 582 femmes qui ont vécu au moins 2 fausses couches spontanées [Wang *et al.*, 2016]. Dans cette population, le rapport de risque (RR) pour obtenir une naissance vivante était de 1,25 ($p = 0,05$) en faveur des IgIV comparativement au placebo. Les auteurs ont toutefois observé une hétérogénéité importante (62 %) des résultats des études incluses dans leur méta-analyse. Parmi ces mêmes études, lorsque Wong et ses collaborateurs n'incluent dans leur méta-analyse que les 7 essais cliniques réalisés chez 303 femmes qui ont vécu au moins 3 fausses couches [Wong *et al.*, 2014], l'hétérogénéité des résultats est éliminée ($I^2 = 0$ %). Toutefois, dans cette population, le rapport de cotes de Peto du taux de naissances vivantes pour les femmes traitées avec les IgIV comparativement à un placebo était

de 0,98 ($p = 0,94$). Dans les deux méta-analyses, les femmes incluses ont vécu des fausses couches primaires ou secondaires.

Dans l'étude de cohortes rétrospective de Carp et ses collaborateurs, laquelle n'inclut que des femmes qui ont vécu cinq fausses couches ou plus, les auteurs ont observé un taux de naissances vivantes plus élevé chez les femmes traitées avec les IgIV (49 %) comparativement à celles qui n'en ont pas reçu (31 %, $p = 0,04$) [Carp *et al.*, 2001]. L'essai clinique à répartition aléatoire réalisé en double insu par Yamada et ses collaborateurs chez des femmes qui ont vécu au moins 4 fausses couches inexplicables montre aussi davantage de grossesses qui se poursuivent après la 22^e semaine gestationnelle (RC = 3,07, $p = 0,009$) et un plus grand nombre de naissances vivantes (RC = 2,60, $p = 0,03$) avec le traitement par IgIV comparativement au placebo [Yamada *et al.*, 2022].

Par ailleurs, deux des études retenues réalisées chez des femmes qui ont vécu trois fausses couches ou plus ont comparé l'efficacité des IgIV avec d'autres traitements. D'abord l'essai clinique à répartition aléatoire réalisé par Nazari et ses collaborateurs chez 60 femmes a comparé l'efficacité de l'ajout de 200 mg/kg d'IgIV par mois à une combinaison d'énoxaparine et d'aspirine avec l'efficacité de la combinaison seule [Nazari *et al.*, 2015]. Dans cette étude, les taux de naissances vivantes étaient comparables, que les femmes aient reçu des IgIV (90 %) ou non (87 %, $p = 0,654$) en plus de la combinaison d'énoxaparine et d'aspirine – voir le tableau D-2 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]. Ensuite, une étude de cohortes rétrospective réalisée par Dupont et ses collaborateurs a comparé l'efficacité des IgIV avec celle du transfert de leucocytes paternels chez 107 femmes [Dupont *et al.*, 1998]. Comme le montre le tableau D-3 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b], la proportion de femmes qui ont mené leur grossesse à terme était similaire entre celles traitées avec les IgIV (71 %) et celles qui avaient reçu des leucocytes paternels (74 %).

Une des études retenues [Wang *et al.*, 2016] présente une analyse de l'efficacité des IgIV ou d'un placebo en fonction du type de fausses couches chez les 582 femmes incluses. Bien que l'étude de Carp [2001] rapporte aussi des résultats en fonction du type de fausse couche, les données n'ont pas été incluses dans cette analyse étant donné la hiérarchie inférieure de son plan d'étude (cohortes) comparativement à la méta-analyse de Wang qui ne regroupe que des essais cliniques à répartition aléatoire [Wang *et al.*, 2016]. Le groupe de fausses couches primaires inclut les femmes qui n'ont jamais mené une grossesse à terme alors que celui des fausses couches secondaires inclut des femmes qui ont subi des fausses couches à répétition après avoir mené une grossesse jusqu'à au moins 28 semaines.

En ce qui concerne le taux de naissances vivantes pour la population de femmes qui ont subi des fausses couches primaires, la méta-analyse de Wang et ses collaborateurs [2016] rapporte un rapport de risque défavorable pour les IgIV, mais non statistiquement significatif (RR = 0,88, $p = 0,20$). Lorsque la même analyse a été réalisée chez des femmes qui présentaient des fausses couches secondaires, la méta-analyse de Wang a rapporté cette fois un rapport de risque favorable pour les personnes qui avaient reçu

des IgIV (RR = 1,26, p = 0,06) comparativement à celles qui n'en avaient pas reçu – voir le tableau D-1 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]. Dans les deux cas, les résultats n'atteignent pas le seuil de significativité statistique.

Malgré la disponibilité de plusieurs méta-analyses de bonne qualité méthodologique, les résultats présentent globalement une cohérence modérée qui limite la confiance dans les résultats. Ce manque de cohérence semble s'expliquer en partie par l'hétérogénéité démographique et clinique des populations incluses dans chacune des études et entre les différentes études. Ainsi, les études repérées laissent croire que les IgIV pourraient être efficaces dans le traitement de certaines femmes qui présentent des fausses couches répétées inexplicées avec un niveau de preuve jugé faible – voir le tableau E-1 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui portent sur l'efficacité des IgIV dans le traitement des signes cliniques et paracliniques chez des femmes qui vivent des fausses couches répétées inexplicées :
 - des taux de naissances vivantes plus élevés et statistiquement significatifs ou des différences non statistiquement significatives associées aux taux de naissances vivantes ont été observés avec les IgIV comparativement au placebo ou sans les IgIV (**niveau de preuve faible**);
 - aucune différence statistiquement significative entre le taux de naissances vivantes ou entre le taux de fausses couches n'a été observée avec l'ajout d'IgIV à une combinaison d'héparine et d'aspirine ou avec la combinaison seule chez les femmes qui ont vécu au moins trois fausses couches consécutives (**niveau de preuve faible**);
 - aucune différence statistiquement significative entre le taux de grossesses à terme n'a été observée avec les IgIV ou avec le transfert de leucocytes paternels chez les femmes qui ont vécu au moins trois fausses couches consécutives (**niveau de preuve faible**).

2.2.2 Échecs répétés de l'implantation dans le contexte de la procréation assistée

La recherche de l'information scientifique a permis de retenir deux essais cliniques à répartition aléatoire [Stephenson et Fluker, 2000; De Placido *et al.*, 1994] et deux essais cliniques à répartition non aléatoire [Ho *et al.*, 2020; Ahmadi *et al.*, 2017] qui ont rapporté des données sur l'efficacité des IgIV pour le traitement des signes cliniques et paracliniques des personnes qui vivent des échecs répétés d'implantation dans le contexte de la procréation assistée.

D'abord, le tableau D-4 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b] met en évidence l'hétérogénéité entre les posologies des traitements par IgIV administrés dans les études retenues ainsi que dans les caractéristiques des personnes participantes. Brièvement, deux groupes [Ho *et al.*, 2020; De Placido *et al.*, 1994] ont observé un taux d'implantation plus élevé avec les IgIV comparativement au traitement sans IgIV ou au placebo, et ces différences étaient statistiquement significatives. Au contraire, Stephenson et Fluker ont plutôt observé un taux d'implantation plus faible, mais non statistiquement significatif avec les IgIV (7 %) comparativement au placebo (12 %, $p = 0,15$) [Stephenson et Fluker, 2000]. Toutefois, ceux-ci ont administré les IgIV durant une plus courte période que les deux autres études, ce qui pourrait en partie expliquer l'effet différent obtenu. Ho et ses collaborateurs ont également observé un taux de naissances vivantes plus élevé avec les IgIV (43,5 %) que sans les IgIV (30,4 %), mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,079$) [Ho *et al.*, 2020]. Des différences non statistiquement significatives ont aussi été observées par Stephenson et Fluker ainsi que par De Placido et ses collaborateurs concernant le taux de grossesses, le taux de fausses couches ou le taux de naissances vivantes – voir le tableau D-4 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

Finalement, des taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes plus élevés ont été observés chez les femmes qui ont reçu des IgIV en plus d'une combinaison d'héparine et d'aspirine comparativement à ceux des femmes qui n'ont reçu que la combinaison d'héparine et d'aspirine, sans analyse statistique associée [Ahmadi *et al.*, 2017].

Le niveau de preuve scientifique quant à l'efficacité des IgIV pour le traitement des signes cliniques et paracliniques chez les femmes qui ont vécu des échecs d'implantation répétés dans le cadre de la procréation assistée est jugé de faible à insuffisant – voir le tableau E-2 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui portent sur l'efficacité des IgIV dans le traitement des signes cliniques et paracliniques chez des femmes qui vivent des échecs d'implantation répétés dans le contexte de la procréation assistée :
 - des résultats incohérents ont été observés en ce qui concerne le taux d'implantation qui peut être plus élevé et statistiquement significatif ou plus faible et non statistiquement significatif avec les IgIV comparativement au placebo ou sans les IgIV **(niveau de preuve faible)**;
 - des résultats incohérents ont été observés en ce qui concerne les taux de grossesses qui peuvent être plus élevés et statistiquement ou non statistiquement significatifs, ou plus faibles et non statistiquement significatifs avec les IgIV comparativement au placebo ou sans les IgIV **(niveau de preuve faible)**;
 - aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le taux de naissances vivantes ou le taux de fausses couches obtenu avec les IgIV et ceux obtenus avec le placebo ou sans les IgIV **(niveau de preuve faible)**;
 - des taux de grossesses et des taux de naissances vivantes plus élevés obtenus avec l'ajout d'IgIV à la combinaison d'héparine et d'aspirine comparativement à ceux obtenus avec la combinaison seule ont été observés, sans analyse statistique associée **(niveau de preuve insuffisant)**.

2.2.3 Syndrome des antiphospholipides obstétrical

La recherche de l'information scientifique a permis de retenir une méta-analyse [Yu et He, 2021], un essai clinique à répartition aléatoire [Mahmoud *et al.*, 2004], deux essais cliniques à répartition non aléatoire [Jeremic *et al.*, 2005; Vaquero *et al.*, 2001] et une étude quasi expérimentale non comparative avant-après [De Carolis *et al.*, 1997] qui ont rapporté des données sur l'efficacité des IgIV pour le traitement des signes cliniques et paracliniques associés au syndrome des antiphospholipides obstétrical. Chacune des études retenues a comparé l'efficacité de traitements différents.

Comme le montrent les tableaux D-6 à D-10 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b], les IgIV ne semblent pas permettre d'obtenir des différences statistiquement significatives quant au taux de naissances vivantes ou au succès gestationnel, quel que soit le traitement comparatif, sauf lorsque le taux de naissances vivantes obtenu avec les IgIV (87,5 %) est comparé à celui obtenu pour les grossesses antérieures lorsque la patiente n'avait pas été traitée avec les IgIV (7,9 %, $p < 0,0001$).

Le niveau de preuve scientifique quant à l'efficacité des IgIV pour l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides obstétrical est jugé modéré ou insuffisant – voir le tableau E-3 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui portent sur l'efficacité des IgIV pour l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides obstétrical :
 - un risque relatif de décès intra-utérin plus élevé, mais non statistiquement significatif, est observé avec les IgIV comparativement à la combinaison aspirine et héparine (**niveau de preuve modéré**);
 - un risque relatif de naissances vivantes significativement plus faible est observé avec les IgIV comparativement à la combinaison aspirine et héparine (**niveau de preuve modéré**);
 - aucune différence statistiquement significative relativement aux taux de fausses couches n'a été observée entre les personnes traitées avec des IgIV ou un placebo (**niveau de preuve insuffisant**);
 - des taux de naissances vivantes similaires sont observés pour les femmes traitées avec les IgIV ou le placebo, sans analyse statistique associée (**niveau de preuve insuffisant**);
 - un taux de succès gestationnel plus élevé, mais non statistiquement significatif, est observé lorsque les IgIV sont ajoutées à l'héparine et à l'aspirine comparativement à l'héparine et l'aspirine seules (**niveau de preuve insuffisant**);
 - un taux de fausses couches plus faible est observé lorsque les IgIV sont ajoutées à l'héparine et à l'aspirine

comparativement à l'héparine et l'aspirine seules, sans analyse statistique associée (**niveau de preuve insuffisant**);

- aucune différence statistiquement significative du taux de naissances vivantes n'est observée entre les IgIV et la combinaison prednisone et aspirine (**niveau de preuve insuffisant**);
- un taux de naissances vivantes plus élevé et statistiquement significatif est observé avec les IgIV comparativement aux grossesses précédentes chez des femmes non traitées avec des IgIV (**niveau de preuve insuffisant**).

2.3 Efficacité des IgIV pour les indications en cardiologie

2.3.1 Cardiomyopathie dilatée

La recherche de l'information scientifique a permis de retenir deux essais cliniques à répartition aléatoire [Gullestad *et al.*, 2001; McNamara *et al.*, 2001] et deux études quasi expérimentales non comparatives avant-après [Kishimoto *et al.*, 2003; McNamara *et al.*, 1997] qui rapportent des données sur l'efficacité de l'usage des IgIV pour traiter des personnes atteintes d'une cardiomyopathie dilatée. Dans ces études réalisées avec un total de 121 participants adultes, les IgIV ont été administrées à des doses totales de 1 à 2 g/kg – voir les tableaux D-11 et D-12 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]. Aucune étude réalisée chez les enfants n'a été retenue.

Les études non comparatives avant-après rapportent une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) plus grande après le traitement par IgIV comparativement à avant le traitement [Kishimoto *et al.*, 2003; McNamara *et al.*, 1997]. Toutefois, dans les études qui ont comparé la fraction d'éjection du ventricule gauche chez un groupe traité avec les IgIV à celle d'un groupe qui a reçu un placebo, aucune différence statistiquement significative concernant la fraction d'éjection entre les groupes n'a été observée après 6 ou 12 mois [Gullestad *et al.*, 2001; McNamara *et al.*, 2001]. De plus, l'étude réalisée par McNamara et ses collaborateurs rapporte une plus grande proportion d'événements majeurs (décès, transplantation, dispositif d'assistance ventriculaire) chez les personnes traitées avec les IgIV (18,2 %) que chez les personnes qui ont reçu un placebo (10,3 %), mais aucune analyse statistique associée n'a été réalisée [McNamara *et al.*, 2001]. Globalement, ces résultats laissent croire que les IgIV ne seraient pas plus efficaces qu'un placebo pour traiter la cardiomyopathie dilatée.

Ainsi, le niveau de preuve quant à l'efficacité des IgIV pour traiter la cardiomyopathie dilatée est jugé de faible à insuffisant – voir le tableau E-4 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui portent sur le traitement de la cardiomyopathie dilatée :
 - aucune différence statistiquement significative n'est observée en ce qui concerne l'amélioration de la FEVG chez des personnes traitées avec les IgIV et chez celles traitées avec un placebo (**niveau de preuve faible**);
 - une amélioration statistiquement significative de la FEVG est observée après le traitement avec les IgIV comparativement à la période avant le traitement (**niveau de preuve insuffisant**);
 - un taux d'événements majeurs plus élevé est observé chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celui chez les personnes traitées avec un placebo, sans analyse statistique associée (**niveau de preuve insuffisant**).

2.3.2 Cardiomyopathie péripartum

La recherche de l'information scientifique n'a permis de repérer qu'une étude de cohortes [Bozkurt *et al.*, 1999] qui rapporte des données sur l'efficacité associée à l'usage des IgIV pour traiter des personnes atteintes de cardiomyopathie péripartum. Dans cette étude, les IgIV ont été administrées à 1 g/kg par jour durant 2 jours à 6 personnes. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe historique de 11 personnes qui n'ont pas reçu d'IgIV.

Ainsi, les auteurs ont observé une amélioration de la fraction d'éjection de 13 unités chez les personnes qui n'ont reçu que la thérapie conventionnelle – inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, digoxine, β -bloqueurs ou soutien inotrope – comparativement à une amélioration de 26 unités ($p = 0,042$) chez celles qui ont reçu les IgIV en plus de la thérapie conventionnelle – voir le tableau D-13 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]. L'ajout des IgIV à la thérapie conventionnelle semble donc avoir un effet positif sur la fonction cardiaque. Le petit nombre de participants inclus, le suivi moyen de seulement six mois et l'utilisation d'un groupe comparatif historique appellent toutefois à la prudence dans l'interprétation des résultats.

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour l'amélioration des signes cliniques et paracliniques de la cardiomyopathie péripartum a été jugé faible – voir le tableau E-5 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

En résumé

- ✓ Selon l'étude retenue qui porte sur le traitement de la cardiomyopathie péripartum :
 - une amélioration moyenne de la fraction d'éjection plus grande et statistiquement significative est observée avec les IgIV comparativement au traitement sans IgIV (**niveau de preuve faible**).

2.3.3 Myocardite

La recherche de l'information scientifique a permis de retenir trois méta-analyses [Huang *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019; Yen *et al.*, 2019] et une étude de cohortes [Lin *et al.*, 2019] qui présentent des données sur l'efficacité des IgIV chez 661 adultes et 2 440 enfants atteints de myocardite.

Selon la méta-analyse réalisée par Huang et ses collaborateurs [2019], les adultes atteints de myocardite fulminante traités avec des IgIV ont moins de risques de mourir à l'hôpital que ceux qui ne reçoivent pas d'IgIV – voir le tableau D-14 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

Comme le montre le tableau D-15 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b], les résultats obtenus chez les enfants atteints de myocardite aigüe ou fulminante semblent indiquer un taux de décès ou de transplantation cardiaque inférieur chez ceux qui reçoivent des IgIV comparativement à ceux qui n'en reçoivent pas, de même qu'une plus grande amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV). Ces résultats ne sont statistiquement significatifs que dans l'étude de Li et ses collaborateurs [2019]. De plus, Lin et ses collaborateurs n'ont observé aucune différence statistiquement significative entre la durée du séjour aux soins intensifs ou le taux de décès chez des groupes d'enfants qui avaient reçu ou non des IgIV [Lin *et al.*, 2019]. Puisque les données sont majoritairement issues d'études de cohortes et que les personnes incluses avaient un diagnostic hétérogène de myocardite ou de cardiomyopathie, les résultats devraient être interprétés avec précautions.

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour l'amélioration des signes cliniques et paracliniques de la myocardite fulminante chez l'adulte a été jugé faible – voir le tableau E-6 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]. Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour l'amélioration des signes cliniques et paracliniques de la myocardite chez l'enfant a été jugé de modéré à insuffisant – voir le tableau E-7 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui portent sur le traitement de la myocardite fulminante chez l'adulte :
 - une probabilité plus faible et statistiquement significative de décès à l'hôpital est observée chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles qui n'en ont pas reçu (**niveau de preuve faible**).
- ✓ Selon les documents retenus qui portent sur le traitement de la myocardite chez l'enfant :
 - une probabilité de survie plus élevée et une probabilité de décès plus faible, mais non statistiquement significative, ou aucune différence statistiquement significative ne sont observées chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui ont reçu un placebo ou un traitement sans IgIV (**niveau de preuve modéré**);
 - une différence moyenne de la FEVG positive et statistiquement significative en faveur des IgIV est observée comparativement au traitement sans IgIV (**niveau de preuve faible**);
 - aucune différence statistiquement significative concernant la durée de l'hospitalisation des personnes qui ont reçu ou non des IgIV n'a été observée (**niveau de preuve insuffisant**);
 - un taux d'événements majeurs plus faible est observé avec les IgIV comparativement aux corticostéroïdes, et cette différence est statistiquement significative (**niveau de preuve modéré**).

2.4 Efficacité des IgIV pour les autres indications

2.4.1 Hémochromatose néonatale

La recherche de l'information scientifique sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de l'hémochromatose néonatale a permis de retenir deux études de cohortes [Whittington *et al.*, 2018; Baruteau *et al.*, 2014]. Dans ces études, 159 femmes qui avaient une histoire gestationnelle d'hémochromatose néonatale ont reçu des doses hebdomadaires d'IgIV de 1 g/kg du poids corporel au début de leur grossesse pour prévenir la récurrence de la maladie, pour un total de 196 grossesses traitées. Les résultats de ce traitement ont été

comparés avec ceux de 358 grossesses précédentes des mêmes femmes, au cours desquelles aucun traitement n'avait été donné.

Les deux études rapportent des taux d'enfants affectés et des taux de mortalité par l'hémochromatose néonatale inférieurs pour les femmes traitées par IgIV au cours de leur grossesse comparativement aux taux observés pour les grossesses non traitées – voir le tableau D-16 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]. Selon les résultats de l'étude réalisée par Whittington, lorsque toutes les grossesses des femmes incluses sont prises en considération, la probabilité d'obtenir une naissance vivante affectée par l'hémochromatose néonatale est significativement réduite (RC = 0,034, $p < 0,0001$) avec le traitement par IgIV comparativement à celle associée aux grossesses sans traitement [Whittington *et al.*, 2018].

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour prévenir une récurrence de l'hémochromatose néonatale chez les femmes qui ont une histoire de la maladie a été jugé de modéré à insuffisant – voir le tableau E-8 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022].

En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui portent sur la prévention de la récurrence de l'hémochromatose néonatale chez des femmes qui ont une histoire de la maladie :
 - le taux de naissances vivantes non affectées observé était plus élevé et statistiquement significatif dans le cas des grossesses de femmes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui n'étaient pas traitées **(niveau de preuve modéré)**;
 - le taux de mortalité des fœtus ou nouveau-nés était plus faible et statistiquement significatif dans le cas des grossesses de femmes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui n'étaient pas traitées **(niveau de preuve modéré)**;
 - la proportion de fœtus qui présenteaient un retard de croissance intra-utérin est plus faible dans le cas des grossesses de femmes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui n'étaient pas traitées **(niveau de preuve insuffisant)**, sans analyse statistique associée.

2.4.2 Hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse

La recherche de l'information scientifique sur l'efficacité des IgIV pour l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse a permis de retenir un essai clinique à répartition aléatoire [Moriya *et al.*, 2002]. Dans cette étude, 29 personnes traitées par plasmaphérèse à double filtration pour une maladie auto-immune ont reçu ou non 2,5 g d'IgIV immédiatement après la plasmaphérèse.

Aussitôt après la plasmaphérèse, une hypogammaglobulinémie mesurée par les concentrations d'IgG dans le sang a été observée dans les deux groupes de personnes participantes. Vingt-quatre heures après le traitement, une concentration d'IgG sanguines significativement plus élevée a été mesurée chez les personnes qui avaient reçu des IgIV comparativement à celles qui n'en avaient pas reçu – voir le tableau D-17 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]. Les auteurs soulignent que la quantité d'IgIV administrée était petite et que des doses plus grandes pourraient être plus avantageuses [Moriya *et al.*, 2002]. De plus, les paramètres analysés dans cette étude ne permettent pas d'établir si les concentrations d'IgG mesurées ont un impact quelconque sur la santé des personnes, comme leur tendance à développer une infection, ou si l'effet des IgIV est maintenu avec le temps.

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour l'amélioration des paramètres cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse a été jugé insuffisant – voir le tableau E-9 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

En résumé

- ✓ Selon le document retenu qui porte sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes qui présentent une hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse :
 - la concentration d'IgG sanguines observée 24 h après l'administration d'IgIV est significativement plus élevée que celle observée à la même période chez les personnes qui n'en ont pas reçu (**niveau de preuve insuffisant**).

2.4.3 Syndrome de fuite capillaire systémique (maladie de Clarkson)

La recherche de l'information scientifique sur l'efficacité des IgIV dans le traitement des personnes atteintes du syndrome de fuite capillaire, aussi appelé maladie de Clarkson, a permis de retenir une étude de cohortes [Pineton de Chambrun *et al.*, 2017] et une étude quasi expérimentale non comparative avant-après [Xie *et al.*, 2015]. Dans ces études, les IgIV ont été administrées à des doses initiales de 1 à 2 g/kg par mois à des personnes atteintes du syndrome de fuite capillaire systémique dans le but de prévenir la récurrence et la gravité des crises. Les études ont porté sur un total de 86 personnes.

Selon l'étude de Pineton de Chambrun et ses collaborateurs, le taux de survie des personnes atteintes du syndrome de fuite capillaire systémique qui reçoivent des IgIV est significativement plus grand 5 et 10 ans après le diagnostic que celui des personnes traitées sans IgIV avec un rapport de risque instantané (RRI) de 0,27 ($p = 0,007$) en faveur des IgIV [Pineton de Chambrun *et al.*, 2017]. Les deux études retenues rapportent également une fréquence moins élevée des crises chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles qui n'en ont pas reçu ou avant le traitement, et la différence est statistiquement significative – voir le tableau D-18 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour traiter les signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome de fuite capillaire systémique a été jugé de faible à insuffisant – voir le tableau E-10 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui portent sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome de fuite capillaire systémique :
 - un taux de survie plus élevé est observé chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui n'en ont pas reçu, et cette différence est statistiquement significative (**niveau de preuve faible**);
 - un taux de récurrence plus faible des crises est observé chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui n'en ont pas reçu, et cette différence est statistiquement significative (**niveau de preuve faible**);
 - une fréquence annuelle plus faible des crises par personne a été observée chez celles traitées avec les IgIV comparativement à avant la prise d'IgIV, et cette différence est statistiquement significative (**niveau de preuve insuffisant**).

2.5 Synthèse de l'analyse de l'efficacité des IgIV

La synthèse de l'analyse des données des études primaires et des méta-analyses retenues concernant l'efficacité des IgIV est présentée au [tableau 5](#).

Tableau 5 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique relative à l'efficacité des IgIV selon l'indication

Niveau de preuve	Indication	
	Efficacité des IgIV	Inefficacité des IgIV
De modéré à insuffisant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Myocardite chez l'enfant ▪ Hémochromatose néonatale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Syndrome des antiphospholipides obstétrical
Faible	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fausses couches répétées inexpliquées ▪ Myocardite fulminante chez l'adulte ▪ Cardiomyopathie péripartum 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ s.o.
De faible à insuffisant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Échecs d'implantation répétés (taux d'implantation et taux de grossesse) ▪ Syndrome de fuite capillaire systémique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Échecs d'implantation répétés (taux de naissances vivantes) ▪ Cardiomyopathie dilatée
Insuffisant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse 	

S.o. sans objet.

2.6 Efficacité des IgSC

La recherche de littérature scientifique n'a permis de repérer aucune information concernant l'usage des IgSC pour les indications à l'étude.

2.7 Innocuité

2.7.1 Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires

Lors de la recherche documentaire au sujet de l'efficacité des IgIV pour traiter les personnes atteintes d'une des indications à l'étude, 16 études primaires qui ont évalué l'innocuité des IgIV ont été retenues, soit 6 études de cohortes, 1 essai clinique à répartition non aléatoire, 7 essais cliniques à répartition aléatoire et 2 études quasi expérimentales non comparatives avant-après. Les résultats rapportés par ces études sont présentés dans le tableau F-1 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

2.7.1.1 IgIV comparativement au traitement sans IgIV

Au total, quatre études de cohortes [Whittington *et al.*, 2018; Baruteau *et al.*, 2014; Moraru *et al.*, 2012; Carp *et al.*, 2001] et deux études quasi expérimentales non comparatives avant-après [De Carolis *et al.*, 1997; McNamara *et al.*, 1997] ont rapporté des données sur l'innocuité des IgIV en comparaison avec un traitement sans IgIV. La proportion d'effets indésirables rapportés variait d'une étude à l'autre, allant de 1,4 % [Carp *et al.*, 2001] à 62,5 % [Baruteau *et al.*, 2014] des personnes traitées. Les effets indésirables rapportés étaient généralement mineurs, soit un syndrome d'allure grippale,

des céphalées, de l'urticaire, des éruptions cutanées ou des démangeaisons, des nausées ou des vomissements, de la fatigue, un malaise, des frissons, un tintement ou une sensation de brûlure au site de l'injection – voir l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]. Deux effets indésirables sévères ont été rapportés : une méningite aseptique après trois infusions d'IgIV [Carp *et al.*, 2001], et une personne atteinte d'arythmie ventriculaire réfractaire est décédée d'une tachycardie/fibrillation ventriculaire durant l'infusion [McNamara *et al.*, 1997]. Dans ce dernier cas, il est possible que le décès soit lié à la condition sous-jacente plutôt qu'à l'administration des IgIV. Les études retenues ne présentent pas les effets indésirables survenus chez les personnes qui n'ont pas reçu d'IgIV, ce qui ne permet pas de comparer les groupes entre eux.

2.7.1.2 IgIV comparativement à un placebo

Cinq essais cliniques à répartition aléatoire ont comparé les effets indésirables rapportés chez des personnes qui avaient reçu des IgIV et d'autres qui avaient reçu un placebo [Yamada *et al.*, 2022; Christiansen *et al.*, 2015; Gullestad *et al.*, 2001; McNamara *et al.*, 2001; Stephenson et Fluker, 2000]. L'étude de Stephenson et Fluker ne rapporte aucun effet indésirable chez les participants, que ce soit avec les IgIV ou le placebo. Les quatre autres études rapportent un plus grand nombre d'effets indésirables chez les personnes qui avaient reçu des IgIV comparativement au placebo. Dans la seule étude qui présente une analyse statistique des données sur l'innocuité, cette différence était statistiquement significative ($p = 0,04$) [Christiansen *et al.*, 2015] – voir l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]. Les effets indésirables rapportés étaient globalement mineurs, soit des frissons, des céphalées, de la fièvre, des symptômes d'allure grippale, des éruptions cutanées avec ou sans démangeaisons et une élévation des enzymes hépatiques.

2.7.1.3 IgIV comparativement aux autres traitements

L'essai clinique à répartition aléatoire de Nazari [2015] a comparé l'innocuité des IgIV à celle de l'héparine de faible poids moléculaire sous-cutanée combinée à l'aspirine. Dans cette étude, 7,1 % des personnes traitées avec des IgIV ont rapporté des effets indésirables (fièvre, frissons et palpitations) contre 18,8 % des personnes traitées avec la combinaison héparine et aspirine, sans analyse statistique.

L'essai clinique à répartition non aléatoire de Vaquero et collaborateurs rapporte que les personnes qui ont reçu des IgIV présentent moins de diabète gestationnel ou d'hypertension de grossesse que celles qui ont reçu une combinaison de prednisone et d'aspirine, une différence statistiquement significative [Vaquero *et al.*, 2001].

Davantage d'effets indésirables ont aussi été rapportés chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles qui ont reçu des leucocytes paternels [Dupont *et al.*, 1998] ou encore des intralipides [Meng *et al.*, 2016]. Aucune analyse statistique n'a toutefois été réalisée sur ces données relatives à l'innocuité. Une urticaire fugace, une fièvre légère ou une céphalée sont les effets indésirables mineurs rapportés chez les personnes traitées avec les IgIV.

2.7.2 Effets indésirables relevés dans les monographies

Aucune préparation d'IgIV n'est homologuée par Santé Canada pour un usage lié aux indications en fertilité, en cardiologie ou pour les autres indications étudiées dans le présent rapport. Toutefois, les monographies des six préparations d'IgIV homologuées au Canada ont été consultées pour déterminer les effets indésirables répertoriés par les entreprises pharmaceutiques [Octapharma Canada, 2022; Octapharma Canada, 2021; Shire Pharma Canada, 2021; CSL Behring Canada, 2019; Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016]. Les résultats sont présentés dans le tableau F-2 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b] et ils sont divisés en trois sections distinctes : les effets indésirables décrits dans la rubrique sur les mises en garde et les précautions (toutes indications confondues); les effets indésirables décrits de façon générale (tous les produits d'immunoglobulines et toutes indications confondues); et les effets indésirables signalés après la commercialisation (toutes indications confondues).

Les effets indésirables décrits dans les monographies sous la rubrique sur les mises en garde et les précautions, tous produits confondus, sont les suivants : événements thromboemboliques, hémolyse ou anémie hémolytique, dysfonction ou insuffisance rénale aiguë, néphropathie osmotique, décès (associé à l'altération rénale), méningite aseptique (ou à liquide clair), œdème pulmonaire non cardiogénique (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel), réaction anaphylactique ou chute de la tension artérielle, hyperprotéïnémie, augmentation de la viscosité sérique, hyponatrémie et interférence avec les analyses de laboratoire.

Les effets indésirables non graves décrits dans les monographies à la rubrique sur les généralités des produits d'immunoglobulines, tous produits confondus, sont les suivants : anxiété, bouffées vasomotrices, respiration sifflante, crampes abdominales, myalgie, arthralgie, étourdissements, éruption cutanée, céphalée, fièvre, fatigue, frissons, urticaire, nausées, vomissements, tremblements, maux de dos, douleurs thoraciques, crampes musculaires, modification de la tension artérielle et augmentation de la fréquence cardiaque. Les effets indésirables graves sont les suivants : anémie hémolytique ou hémolyse, réactions allergiques ou anaphylactiques, méningite aseptique réversible, insuffisance rénale aiguë, réactions thromboemboliques – infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Toutefois, la diminution du débit de la perfusion permettrait généralement de limiter l'apparition de ces symptômes ou de les diminuer rapidement.

D'autres types d'effets indésirables ont également été signalés, tous produits confondus, après la commercialisation des produits : œdème pulmonaire, hyperhidrose, atteinte pulmonaire liée à la perfusion, réaction positive au test de Coombs, hypoxémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, cyanose, bronchospasme, arrêt cardiaque, collapsus vasculaire, coma, convulsions, photophobie, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse, pancytopenie, jaunisse, hyperbilirubinémie, hémoglobinurie, hématurie, chromaturie et dysfonction hépatique. Toutefois, comme il est souligné dans les monographies, ces effets ont été signalés sur une base volontaire et ils proviennent

d'une population de taille inconnue. Ainsi, il n'est pas possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

2.7.3 Avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration

Santé Canada a publié, le 9 octobre 2014, un avis indiquant que l'information sur tous les produits d'immunoglobulines avait été mise à jour à la suite d'un examen de leur innocuité pour renforcer les avertissements concernant le risque, rare mais grave, de formation de caillots sanguins (événements thrombotiques) [Santé Canada, 2014]. L'avis précise que ces événements signalés sont survenus chez des personnes qui présentaient ou non un facteur de risque et qu'ils peuvent se produire quelle que soit la dose d'immunoglobulines injectée ou la voie d'administration.

Santé Canada a par ailleurs publié, en octobre 2009, un communiqué sur un autre effet indésirable rare résultant de l'usage des IgIV : l'hémolyse [Santé Canada, 2009]. Une définition uniforme des cas d'hémolyse associée aux IgIV a été proposée pour aider à examiner et à signaler les cas suspects. Dans une analyse des cas d'effets indésirables effectuée par Santé Canada à l'aide de cette définition, les facteurs de risque d'hémolyse comprenaient l'appartenance des patients au groupe sanguin A ou AB et une forte dose totale d'IgIV (≥ 2 g/kg).

Les risques de thrombose et d'hémolyse ont également fait l'objet d'une communication de la part de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, en novembre 2012 et 2013 [FDA, 2013; FDA, 2012]. En ce qui concerne l'hémolyse, la FDA a précisé qu'une attention accrue devait être portée à ce risque chez les patients qui reçoivent des Ig, en particulier ceux chez qui le risque est plus élevé, à savoir les patients d'un autre groupe sanguin que le groupe O, ceux qui présentent un état inflammatoire sous-jacent ainsi que les patients qui reçoivent de fortes doses d'immunoglobulines. La FDA ajoute que les signes et les symptômes de l'hémolyse doivent être surveillés – ils incluent fièvre, frissons et urine foncée – et qu'en cas de survenue de l'un de ces symptômes les analyses de laboratoire appropriées doivent être pratiquées. En 1998, la FDA a en outre publié une alerte portant sur les précautions à prendre pour réduire le risque d'insuffisance rénale aiguë associée à l'administration d'IgIV. Des données indiquaient, notamment, que les produits contenant du sucrose étaient plus susceptibles d'entraîner ce type de complication [FDA, 1998]. Les IgIV distribuées au Québec¹ ne contiennent toutefois pas de sucrose [Octapharma Canada, 2021; Shire Pharma Canada, 2021; CSL Behring Canada, 2019; Grifols Canada, 2016], ce qui mitige ce risque.

¹ Héma-Québec. Produits stables [site Web]. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/sang/professionnels-sante/produits-sanguins-stables/index.fr.html>.

2.7.4 Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec

Le rapport de l'INSPQ sur les accidents transfusionnels survenus au Québec en 2017 [INSPQ, 2019] fait état de 496 déclarations d'accidents transfusionnels attribuables possiblement, probablement ou certainement aux IgIV, représentant ainsi 82,8 % des accidents déclarés et associés à l'administration de produits sanguins stables. Parmi ces accidents transfusionnels signalés, 409 déclarations concernaient des réactions transfusionnelles² et pouvaient comporter la déclaration d'une ou plusieurs réactions. Cela correspond au total à 454 réactions transfusionnelles.

Les réactions les plus fréquemment rapportées ont été les réactions fébriles non hémolytiques (35,2 %), suivies de l'intolérance aux IgIV (20,3 %), des céphalées post-IgIV (16,5 %) et des réactions allergiques mineures (14,8 %).

Parmi les réactions transfusionnelles graves déclarées³, la plus fréquente est la douleur atypique (5,1 %), suivie de la dyspnée aiguë post-transfusionnelle (2,2 %), de l'œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel (2,0 %), de la méningite aseptique (0,7 %) et de la réaction hémolytique post-IgIV (0,7 %). D'autres réactions transfusionnelles graves ont été rapportées, lesquelles sont survenues plus rarement (< 1 %), comme une réaction allergique majeure (1 cas), un accident vasculaire cérébral (1 cas) et une réaction sérologique retardée (1 cas). Aucun décès possiblement associé à l'administration d'IgIV n'a été déclaré en 2017.

2.7.5 Synthèse

Les effets indésirables associés aux IgIV les plus souvent rapportés sont systémiques et ils incluent les céphalées, la fièvre et les frissons. Ils sont habituellement spontanément résolutifs, de sévérité légère à modérée, et ils peuvent généralement être évités par la réduction de la vitesse de la perfusion.

Parmi les études retenues, une rapporte un nombre d'effets indésirables statistiquement plus important chez les personnes qui ont reçu les IgIV comparativement à celles qui ont reçu un placebo [Christiansen *et al.*, 2015], et une rapporte un nombre de complications de grossesse statistiquement moins important chez les personnes qui ont reçu des IgIV comparativement à celles qui ont reçu une combinaison de prednisone et d'aspirine [Vaquero *et al.*, 2001]. Comme il a été mentionné précédemment, ces effets indésirables sont cependant limités à des effets transfusionnels légers. Plusieurs des études retenues n'ont toutefois pas rapporté les effets indésirables chez des personnes qui ont reçu un

² Une réaction transfusionnelle est définie dans le rapport de l'INSPQ [2019] comme une « manifestation clinique ou biologique qui apparaît ou est objectivée pendant, immédiatement ou quelques jours ou semaines après une transfusion et qui n'est pas expliquée par la condition de santé de base du patient ».

³ Les réactions transfusionnelles graves sont définies dans le rapport de l'INSPQ [2019] comme les réactions transfusionnelles qui « ont le potentiel d'entraîner une hospitalisation, prolonger une hospitalisation, nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour prévenir des complications, menacer la vie du receveur, causer des séquelles majeures temporaires ou permanentes (handicap), causer une incapacité physique ou mentale temporaire ou permanente ou entraîner le décès du receveur ».

traitement sans IgIV ou le placebo, ce qui rend la comparaison difficile – voir le tableau F-1 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

Il est à souligner que, dans la littérature scientifique, le terme « effet indésirable » est employé principalement pour décrire et rapporter les manifestations non souhaitées qui découlent de l'usage d'un médicament, ici les IgIV. Par ailleurs, au Québec, le terme « réaction transfusionnelle » est employé parce que les IgIV sont des produits sanguins stables, qui relèvent de l'hémovigilance et non de la pharmacovigilance. Ainsi, les réactions transfusionnelles associées aux IgIV le plus fréquemment déclarées au système d'hémovigilance du Québec en 2017 sont les réactions fébriles non hémolytiques, suivies des réactions allergiques mineures, de l'intolérance aux IgIV et des céphalées post-IgIV. Les réactions transfusionnelles graves déclarées au système d'hémovigilance sont généralement conformes aux effets indésirables graves rapportés dans la littérature scientifique.

Les risques de thrombose et d'hémolyse ont fait l'objet de communications de la part de Santé Canada et de la Food and Drug Administration.

Bien qu'il soit difficile d'établir la fréquence de chaque type de réaction transfusionnelle, deux catégories peuvent être distinguées :

- les réactions transfusionnelles non graves, telles que les céphalées post-IgIV, les réactions fébriles non hémolytiques, les frissons, les réactions allergiques mineures – urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal, douleurs atypiques et hypertension ou hypotension post-transfusionnelle. Il s'agit des réactions transfusionnelles le plus fréquemment observées.
- les réactions transfusionnelles graves, telles que les réactions allergiques majeures – anaphylaxie, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire post-transfusionnel aigu et œdème pulmonaire post-transfusionnel aigu et insuffisance rénale aiguë. Ces réactions transfusionnelles graves sont habituellement rares.

2.8 Modalités d'usage

L'information relative aux modalités d'usage des IgIV provient de 14 guides de pratique clinique et des monographies d'IgIV homologuées par Santé Canada – voir l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]. Parmi les guides sélectionnés se trouvent 3 guides de pratique clinique nationaux de bonne qualité méthodologique qui portent sur l'usage général des immunoglobulines [Prairie Collaborative IG, 2022; National Blood Authority, 2018; Department of Health, 2011], qui proviennent du Canada, du Royaume-Uni et de l'Australie, ainsi que 11 autres guides de pratique clinique ou documents consensuels qui portent spécifiquement sur le diagnostic et le traitement des indications en cardiologie et en fertilité et qui contiennent des recommandations sur l'usage des IgIV [Mascarenhas *et al.*, 2021; Sammaritano *et al.*, 2020; Shaulov *et al.*, 2020; Tektonidou *et al.*, 2019; Practice Committee of the ASRM, 2018; Perez *et al.*, 2017; Brissaud *et al.*, 2016; Guideline Development Group, 2016; Kantor *et al.*, 2013].

Une revue systématique de guides de pratique clinique a aussi été repérée [Hennessy *et al.*, 2021]. Cette revue rapporte l'information provenant de 32 guides de pratique clinique qui portent sur les fausses couches à répétition. Parmi ces guides, huit émettent des recommandations relatives à l'usage des IgIV pour prévenir les fausses couches à répétition. En se basant sur l'évaluation de la qualité des documents qui contiennent des recommandations réalisée par Hennessy [2021] (voir le tableau C-6 de l'annexe C du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]), seules les recommandations issues des deux guides de pratique clinique supplémentaires ont été incluses aux présents travaux [Eshre Guideline Group *et al.*, 2018; RCOG, 2011].

2.8.1 Recommandations issues des guides de pratique clinique

L'information contenue dans les guides de pratique clinique retenus pour chacune des indications à l'étude a été classifiée selon six catégories d'usage, soit « recommandé », « envisageable en option de traitement », « en situation exceptionnelle », « non recommandé », « non examiné » et « absence de recommandation ». Les recommandations des guides présentées ci-après tiennent compte de ces six catégories.

L'usage des IgIV :

- est recommandé ou envisageable en option de traitement selon la majorité des guides repérés pour l'hémochromatose néonatale et le syndrome de fuite capillaire systémique;
- est non examiné ou non recommandé par la majorité des guides de pratique clinique repérés pour les fausses couches répétées inexplicables, les échecs répétés d'implantation dans le contexte de la procréation assistée, le syndrome des antiphospholipides obstétrical, la cardiomyopathie dilatée et la myocardite;
- est non examiné, ou il y a absence de recommandations pour la cardiomyopathie péripartum et l'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse.

Dans le cas de l'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse, les documents repérés ne fournissaient pas de recommandations spécifiques au contexte de la plasmaphérèse. Les recommandations concernant l'hypogammaglobulinémie secondaire, pour laquelle les Ig sont envisageables en option de traitement, ont donc été considérées en tenant compte de leur caractère indirect. Les recommandations figurant dans les guides de pratique clinique pour chacune des indications retenues sont présentées au [tableau D-1](#) de l'annexe D du présent rapport.

2.8.1.1 Doses et fréquences d'administration

Parmi les guides de pratique clinique retenus qui portent sur les indications en fertilité ou en cardiologie, aucun ne propose une dose ou une fréquence d'administration des IgIV ou des IgSC. Pour l'hémochromatose néonatale, le guide canadien recommande une dose de 1 g/kg à la 14^e et à la 16^e semaine de grossesse, puis chaque semaine de la 18^e semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement [Prairie Collaborative IG, 2022]. Le guide australien émet une recommandation similaire avec une dose hebdomadaire de 1 g/kg de la 18^e semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement [National Blood Authority, 2018]. Pour le syndrome de fuite capillaire systémique, le guide canadien recommande une dose mensuelle d'IgIV de 1 à 2 g/kg en dose unique ou divisée sur 2 à 5 jours [Prairie Collaborative IG, 2022]. Le guide australien recommande quant à lui d'administrer une dose de départ de 1 à 2 g/kg en dose unique ou divisée, puis une dose d'entretien entre 0,4 et 2 g/kg mensuellement [National Blood Authority, 2018]. Pour l'hypogammaglobulinémie secondaire, le guide du Royaume-Uni recommande une administration mensuelle de 0,4 g/kg qui peut être ajustée pour obtenir le niveau d'IgG qui correspond au moins à la limite inférieure normale d'IgG sérique pour l'âge de la personne [Department of Health, 2011]. Le guide canadien recommande de son côté une administration mensuelle de 0,4 à 0,6 g/kg d'IgIV ou hebdomadaire de 0,1 à 0,5 g/kg d'IgSC, qui peut aussi être ajustée en fonction de la limite inférieure normale d'IgG sérique selon l'âge [Prairie Collaborative IG, 2022]. Ces recommandations ne tiennent pas compte du contexte spécifique des personnes traitées par plasmaphérèse dont le but est d'éliminer les IgG en circulation.

Les monographies des IgIV n'établissent pas de posologies particulières pour les indications d'intérêt. Les doses et les fréquences d'administration recommandées dans les guides de pratique clinique sont présentées, sous forme de synthèse, au [tableau D-2](#) de l'annexe D du présent rapport.

Pour les personnes dont l'indice de masse corporelle est supérieur ou égal à 30 kg/m² ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal⁴, le guide britannique propose que les prescripteurs envisagent l'utilisation du poids ajusté⁵ pour calculer la dose d'IgIV [Department of Health, 2011]. Selon cette approche, qui repose sur le fait que les IgIV se distribuent peu dans le tissu adipeux, les patients obèses ou qui ont un surplus de poids reçoivent une dose d'IgIV plus faible que si elle était calculée en fonction de leur poids réel – descripteur de poids associé au risque le plus faible de mortalité. Le guide australien [National Blood Authority, 2018] mentionne sur son site Web⁶ que l'ajustement au poids idéal peut être fait et il fournit un calculateur⁷. Il est toutefois précisé que l'ajustement au poids idéal n'est pas recommandé pour les personnes de moins de 18 ans qui mesurent moins de 152 cm ou pour les femmes

⁴ Poids idéal : descripteur de poids associé au risque le plus faible de mortalité.

⁵ Poids ajusté : descripteur de poids tenant compte du fait que certaines molécules se diffusent partiellement dans la graisse en surplus, dans une proportion qui peut varier d'une molécule à une autre.

⁶ BloodSTAR calculator for adjusting Ig dose for ideal body weight [site Web]. Disponible à : <https://www.blood.gov.au/bloodstar-calculator-adjusting-ig-dose-ideal-body-weight>.

⁷ Dose Calculator [site Web]. Disponible à : <https://www.criteria.blood.gov.au/DoseCalculator>.

enceintes. Finalement, le guide canadien recommande également l'utilisation du poids ajusté chez les personnes en surplus de poids ou obèses et propose aussi un calculateur en ligne pour faciliter ce calcul⁸ [Prairie Collaborative IG, 2022].

2.8.1.2 Contre-indications et précautions

Les précautions d'usage communes relatives aux IgIV provenant des monographies (voir le tableau G3 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b]) sont les suivantes :

- avant la perfusion, s'assurer que la personne est correctement hydratée et qu'elle ne présente pas d'hypovolémie;
- durant la perfusion, surveiller les signes vitaux.

Pour les personnes à risque de développer une dysfonction rénale, les monographies indiquent d'administrer les IgIV à la vitesse de perfusion la plus lente possible (Gammagard Liquid et Privigen®), et avec la concentration minimale disponible (Gammagard Liquid). Pour IGIVnex® et Gamunex®, la formulation est la suivante pour les patients exposés à l'insuffisance rénale aiguë : « réduire la dose, la concentration et/ou la vitesse de perfusion ».

Les recommandations communes aux différentes IgIV sont les suivantes :

- une vérification périodique de la fonction rénale et du débit urinaire est particulièrement importante quand on croit que le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru;
- des explorations de la fonction rénale (dont le dosage de l'azote uréique sanguin, l'analyse de la protéinurie et la mesure de la créatininémie) doivent être effectuées avant la première perfusion et à intervalles appropriés par la suite;
- en cas de détérioration de la fonction rénale, l'arrêt de l'utilisation des IgIV doit être envisagé.

Les monographies indiquent également de faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'immunoglobulines et la survenue d'événements thromboemboliques. Privigen® doit en outre être administré avec prudence aux personnes atteintes d'hyperprotéinémie – voir le tableau G3 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

Le guide canadien mentionne quelques risques associés à l'administration des IgIV, y compris les risques d'hémolyse chez les personnes qui n'ont pas le groupe sanguin O, la néphrotoxicité de certaines formulations d'IgIV stabilisées avec du sucrose chez les personnes qui présentent une insuffisance rénale préexistante, et les risques de thromboembolie chez les personnes atteintes d'hypertension, de diabète et chez celles qui fument ou qui sont dans un état d'hypercoagulation [Prairie Collaborative IG, 2022].

⁸ Alberta Health Services (AHS). IVIG Dosing based on Adjusted Body Weight Calculation [site Web]. Disponible à : https://www.albertahealthservices.ca/webapps/labservices/IVIG_Dosing_Calculator.htm.

Il précise toutefois que les produits disponibles sont jugés sécuritaires quant à la transmission du VIH ou des virus hépatiques.

2.8.1.3 Durée du traitement

Les guides de pratique clinique retenus n'émettent aucune recommandation concernant la durée du traitement.

2.8.1.4 Amorce, suivi et arrêt du traitement

Pour l'hémochromatose néonatale, l'administration des IgIV peut être amorcée chez les femmes enceintes qui ont déjà eu une grossesse affectée par la condition. Le guide australien précise qu'un suivi particulier n'est pas nécessaire, mais que l'efficacité du traitement devrait quand même être évaluée selon le résultat de la grossesse [National Blood Authority, 2018].

Pour le syndrome de fuite capillaire systémique, le guide australien précise plusieurs critères qui doivent être satisfaits pour justifier l'amorce d'un traitement par IgIV, y compris un diagnostic par un immunologiste, un intensiviste, un urgentologue ou un médecin omnipraticien. La personne doit également présenter des épisodes récurrents d'hypotension inexplicée et d'œdème qui nécessitent une hospitalisation, une hémococoncentration, un choc et une hypoprotéïnémie causés par une perte de plasma dans l'espace extravasculaire et pour lesquels les autres causes ont été éliminées. Un suivi après six mois puis annuellement devrait être fait pour évaluer l'efficacité – voir l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b] pour plus de détails.

Les critères d'amorce de l'administration des IgIV en cas d'hypogammaglobulinémie secondaire proposés par le guide de pratique clinique canadien et celui du Royaume-Uni sont semblables. Ils incluent, entre autres, la nécessité de présenter de faibles niveaux d'IgG sériques de même que d'infections récurrentes ou sévères [Prairie Collaborative IG, 2022; Department of Health, 2011]. Ces guides proposent de faire un suivi basé sur des observations objectives comme la réduction du nombre de jours passés à l'hôpital. Ce suivi devrait être fait six mois après le début du traitement, puis annuellement.

Outre le fait que le traitement devrait être arrêté s'il n'est pas efficace, les documents retenus ne proposent pas de critères d'arrêt du traitement. Bien sûr, chez les femmes enceintes qui souhaitent obtenir une naissance vivante ou en santé, le traitement par immunoglobulines prend fin au plus tard à la fin de la grossesse – voir l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022b].

2.9 Aspects cliniques

Les caractéristiques principales des neuf indications à l'étude sont présentées au [tableau D-1](#) de l'annexe D du présent rapport. La description des aspects cliniques relatifs à ces indications a été bonifiée par les membres du comité consultatif.

2.10 Aspects médico-administratifs

Au Québec, les données quantitatives sur l'usage des immunoglobulines proviennent de la base de données du système TraceLine^{MC}. Il faut considérer ces données avec prudence parce que ce système présente des limites majeures qui sont liées, notamment, au fait que les diagnostics sont saisis manuellement à partir des ordonnances sur papier et que l'uniformisation du libellé des diagnostics ou des indications de traitement saisi dans la base n'est pas toujours systématiquement appliquée. Ces données, qui ont été analysées par l'Institut national de santé publique du Québec, sont présentées ci-après à titre indicatif pour donner une idée des indications en fertilité, en cardiologie et autres indications pour lesquelles l'administration d'immunoglobulines est la plus importante. Ainsi, en 2019-2020, selon les données obtenues à partir de 32 établissements de santé représentant 89 banques de sang, les IgIV ont été administrées à 51 personnes pour traiter l'infertilité. L'usage des immunoglobulines pour traiter l'infertilité est passé de 170 g en 2018-2019 [INSPQ, 2020] à 4 125 g en 2019-2020 [INSPQ, 2021], ce qui représente un usage environ 24 fois plus important que l'année précédente. Les données disponibles ne rapportent qu'un usage exceptionnel des immunoglobulines, soit moins de cinq personnes par indication pour l'année 2019-2020, pour la myocardite, l'hémochromatose néonatale et le syndrome de fuite capillaire systémique [INSPQ, 2021]. Les données disponibles ne sont pas assez précises ou n'incluent pas d'information concernant l'usage des immunoglobulines dans les cas de cardiomyopathie dilatée ou péripartum, d'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse, de syndrome des antiphospholipides obstétrical ou pour discriminer l'usage chez les enfants et les adultes. L'information selon l'indication est présentée en détail dans le [tableau D-1](#) de l'annexe D du présent rapport.

2.11 Aspects économiques

En 2019-2020, plus de 2 500 000 grammes d'immunoglobulines ont été administrés au Québec, soit pour un total de plus de 150 M\$ [INSPQ, 2020]. Cette somme peut varier en fonction du taux de change du dollar canadien et du volume de plasma de fractionnement collecté par Héma-Québec. De plus, comme la demande en immunoglobulines est grandissante, les coûts qui sont associés à l'usage de ces produits sont en constante augmentation.

Afin de mieux encadrer l'usage des immunoglobulines, certaines autorités de compétence provinciale ou nationale, notamment l'Ontario, le Royaume-Uni et l'Australie, ont établi un système de gestion des demandes d'usage de cette protéine sérique. Un groupe d'experts canadiens a récemment considéré le programme de gestion mis en place par le Royaume-Uni comme une pratique prometteuse, qui permet de resserrer et de contrôler quotidiennement l'usage des immunoglobulines tout en établissant des priorités d'accès en cas de pénurie [Santé Canada, 2018]. Ces experts soulignent que le programme national du Royaume-Uni est probablement le plus robuste et réussi en la matière, alors que ce pays affiche un usage des immunoglobulines par

habitant qui représente environ la moitié de celui observé au Canada ou en Australie. L'Australie a d'ailleurs indiqué qu'elle établissait actuellement un système plus robuste de gestion et d'usage des immunoglobulines qui repose davantage sur l'expérience britannique [Santé Canada, 2018]. Il est toutefois trop tôt pour connaître les effets de ces mesures sur l'usage des immunoglobulines.

De 2016 à 2017, l'Ontario a réalisé un projet pilote auprès de 92 hôpitaux, visant l'établissement de ce type de programme relativement aux indications en neurologie pour en vérifier, entre autres, les effets potentiels sur l'usage des immunoglobulines [Evanovitch *et al.*, 2019]. Sur les 1 478 requêtes concernant les immunoglobulines déposées au cours de cette période, 1 187 (80,3 %) ont été approuvées, 11 (0,7 %) ont été rejetées et 187 ont requis des ajustements : dose, fréquence ou durée du traitement. Les auteurs de l'étude ont souligné que le projet pilote ne semble pas avoir influé sur les habitudes de prescription des médecins, mais qu'il aurait potentiellement généré des économies de 72 848 grammes d'immunoglobulines, soit une économie totale de 4,5 M\$. Une évaluation subséquente a toutefois déterminé que la dose d'immunoglobulines approuvée lors du projet pilote n'a été administrée que dans 51 % des cas, ce qui a entraîné des économies totales de 2,2 M\$ en tenant compte de cette non-conformité de même que des coûts associés au fonctionnement du programme.

2.12 Consultation des parties prenantes

2.12.1 Consultation du comité consultatif

Au total, deux rencontres par visioconférence via Teams avec les membres du comité consultatif ont été tenues, soit une première rencontre d'une durée d'une heure au mois de novembre 2021, et une deuxième d'une durée de trois heures au mois de mars 2022. D'avril à août 2022, des courriels ont été échangés avec les membres du comité pour valider le rapport en soutien au guide d'usage optimal ainsi que le guide lui-même. Les principaux constats issus de ces discussions sont présentés dans les tableaux [D-1](#) et [D-2](#) de l'annexe D du présent rapport.

DISCUSSION

Bilan des principaux constats

La triangulation de l'information qui provient des données scientifiques, des guides de pratique clinique et de la perspective des parties prenantes a permis de formuler les recommandations du présent rapport.

Pour l'hémochromatose néonatale et le syndrome de fuite capillaire systémique, la cohérence entre les données scientifiques qui rapportent une efficacité des IgIV, les guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens ont permis de formuler une recommandation favorable à l'usage des IgIV pour ces indications. Toutefois, l'absence de données ou de recommandations concernant spécifiquement le traitement de la crise aiguë du syndrome de fuite capillaire systémique et l'incertitude des parties prenantes à ce sujet ont mené à l'inclusion de cette indication dans la catégorie des données insuffisantes.

À l'inverse, la cohérence de l'information provenant des différentes sources consultées a mené à ne pas recommander l'usage des IgIV dans les cas du syndrome des antiphospholipides obstétrical ou de la cardiomyopathie dilatée.

Pour la myocardite, les fausses couches répétées inexplicables et les échecs d'implantation, les données scientifiques disponibles semblent indiquer que les IgIV pourraient être efficaces. Les guides de pratique clinique ne recommandent toutefois pas l'usage des IgIV pour ces indications. La perspective des cliniciens a permis de contextualiser l'information disponible et ainsi de recommander les IgIV en option de traitement dans les cas de myocardite chez l'enfant, de myocardite fulminante chez l'adulte, de fausses couches répétées inexplicables et d'échecs d'implantation répétés en précisant les conditions d'usage pertinentes. Les autres types de myocardite chez l'adulte ont été classés dans la catégorie des IgIV non recommandées.

Pour finir, à défaut de données scientifiques et de recommandations de pratique clinique concernant l'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse, c'est la perspective des parties prenantes jumelée à l'extrapolation de l'information relative aux autres types d'hypogammaglobulinémie qui a permis de recommander les IgIV en option de traitement et de définir les conditions d'usage. Il en va de même pour toutes les recommandations d'usage des IgSC pour lesquelles la perspective des parties prenantes a joué un rôle central dans la formulation des recommandations.

Forces et limites de l'évaluation

La rigueur et la transparence de la méthode appliquée de même que les sources de données nombreuses et diversifiées sont les principales forces du présent rapport. Les recommandations élaborées s'appuient sur l'information obtenue grâce à la réalisation d'une revue systématique de la littérature scientifique pour chacune des indications à l'étude, sur des recommandations de bonne pratique clinique ainsi que sur une analyse des données contextuelles et de la perspective des cliniciens intégrant

l'opinion d'experts québécois. L'appréciation des différentes sources de données, en compensant les biais inhérents à chacune d'elles, a permis l'élaboration de recommandations dont la fiabilité est ainsi accrue. Toutefois, le niveau de preuve associé aux données scientifiques sur l'efficacité des IgIV pour la plupart des indications a été jugé faible ou insuffisant. Ainsi, les résultats de futurs essais cliniques à répartition aléatoire multicentriques pourraient entraîner la modification des recommandations d'usage des IgIV pour ces indications.

La faiblesse de la preuve s'explique principalement par la qualité méthodologique faible liée à des biais importants et à l'inclusion de petits groupes de participants qui réduisent la généralisabilité et la puissance statistique des résultats. Pour ces indications, les recommandations des guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens ont constitué une source de données qui a eu un poids plus important que pour les autres indications dans l'élaboration des recommandations. De plus, malgré la disponibilité de données probantes de bonne qualité méthodologique dans le cas des fausses couches répétées inexplicables, une certaine incohérence des résultats probablement issue de la variabilité des populations incluses dans les différentes études limite la confiance dans les résultats. Par ailleurs, il y a dichotomie entre les recommandations de bonnes pratiques cliniques, qui ne préconisent pas l'usage des immunoglobulines, et la pratique québécoise où l'utilisation des Ig pour cette indication est en croissance. L'expertise particulière requise pour encadrer l'utilisation des immunoglobulines en fertilité est détenue par très peu de cliniciens au Québec, et ceux-ci ont contribué aux travaux. La lecture externe concernant les indications en fertilité a donc été réalisée à l'extérieur du Québec afin d'assurer une validation indépendante de la qualité méthodologique des travaux et de la justesse des recommandations élaborées.

Implications pour le système de santé

Le présent projet a permis de formuler des recommandations cliniques centrées sur le repérage d'indications en fertilité, en cardiologie et autres indications pour lesquelles l'administration des IgIV ou des IgSC est appropriée. Cela devrait permettre un usage plus optimal de cette ressource limitée. La disponibilité du guide d'usage optimal fournit rapidement aux cliniciens l'information utile pour déterminer s'il est approprié ou non de prescrire des immunoglobulines pour une indication donnée.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Les recommandations cliniques de l'INESSS sur l'usage optimal des IgIV en fertilité, en cardiologie et autres indications sont le fruit d'un travail systématique et rigoureux, qui a intégré les données scientifiques, les meilleures recommandations de bonne pratique clinique et l'expérience de cliniciens québécois issus de différentes spécialités – obstétrique et gynécologie, cardiologie, cardiologie pédiatrique, immunologie et hématologie-médecine transfusionnelle. Des données contextuelles ont également été examinées. L'appréciation de ces différentes sources de données a permis d'accroître la fiabilité des recommandations. Celles-ci ont été rédigées dans un souci de concision et de clarté afin d'être reprises dans un guide d'usage optimal destiné aux obstétriciens gynécologues, aux cardiologues, aux immunologues et aux autres spécialistes qui prescrivent ou administrent un traitement avec des immunoglobulines pour les indications retenues. L'argumentaire scientifique, contextuel et découlant de la perspective clinique des experts consultés, qui a conduit aux recommandations cliniques, est présenté au [tableau D-1](#) de l'annexe D du présent rapport.

Indications pour lesquelles les IgIV sont recommandées

Hémochromatose néonatale

- L'usage des IgIV est recommandé pour les personnes enceintes qui ont déjà eu une grossesse affectée par l'hémochromatose néonatale

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour cette indication. Cette recommandation est donc basée sur l'expérience clinique des experts consultés.

Syndrome de fuite capillaire systémique

- L'usage des IgIV est recommandé pour prévenir la récurrence de crises qui menacent le pronostic vital chez les personnes qui ont reçu un diagnostic confirmé de syndrome de fuite capillaire systémique

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour cette indication. Cette recommandation est donc basée sur l'expérience clinique des experts consultés. Une consultation avec un immunologue est nécessaire pour confirmer la pertinence de prescrire des Ig.

Indications pour lesquelles les IgIV sont envisageables en option de traitement et conditions d'usage

Fausses couches répétées inexpliquées

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement, après consultation d'un spécialiste en immunologie de la reproduction
 - Au cas par cas pour les personnes qui ont vécu au moins 3 fausses couches inexpliquées et
 - une 4^e fausse couche avec une autre option thérapeutique ou
 - avec une contre-indication ou une intolérance aux autres options thérapeutiques

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour cette indication. Cette recommandation est donc basée sur l'expérience clinique des experts consultés.

Les principales causes de fausses couches doivent avoir été éliminées, y compris l'âge. Selon les données disponibles en fertilité et l'expérience clinique des experts consultés, cet âge serait de moins de 41 ans lorsque les femmes utilisent leurs propres ovules ou de moins de 45 ans avec don d'ovules.

En présence d'une euploïdie démontrée, un traitement par Ig pourrait être envisagé après une 3^e fausse couche avec une autre option thérapeutique ou après une 2^e fausse couche pour les personnes qui présentent une contre-indication ou une intolérance aux autres options thérapeutiques.

Échecs d'implantation répétés

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement, après consultation d'un spécialiste en immunologie de la reproduction
 - Au cas par cas pour les personnes qui ont vécu au moins 2 échecs d'implantation inexpliqués avec des embryons du jour 5 de bonne qualité et
 - un 3^e échec d'implantation avec une autre option thérapeutique ou
 - qui ont une contre-indication ou une intolérance aux autres options thérapeutiques

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour cette indication. Cette recommandation est donc basée sur l'expérience clinique des experts consultés.

Les principales causes des échecs d'implantation doivent avoir été éliminées, y compris l'âge. Selon les données disponibles en fertilité et l'expérience clinique des experts consultés, cet âge serait de moins de 41 ans lorsque les femmes utilisent leurs propres ovules ou de moins de 45 ans avec don d'ovules.

Myocardite chez l'enfant

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement, en cas de myocardite aiguë sévère et en présence d'une fraction d'éjection abaissée ou d'une dysfonction cardiaque significative.

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour traiter la myocardite chez l'enfant. Cette recommandation est donc basée sur l'expérience clinique des experts consultés. Une consultation avec un cardiologue-pédiatre est nécessaire pour évaluer la pertinence de prescrire un traitement par IgIV.

Myocardite chez l'adulte

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement pour les personnes atteintes d'une myocardite fulminante.

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour traiter la myocardite fulminante. Cette recommandation est donc basée sur l'expérience clinique des experts consultés. Une consultation avec un cardiologue est nécessaire pour évaluer la pertinence de prescrire un traitement par IgIV.

Hypogammaglobulinémie associée à la plasmaphérèse

Après consultation d'un immunologue

- Pour les personnes qui présentent une hypogammaglobulinémie profonde correspondant à un taux d'IgG inférieur à 2 g/l chez l'adulte, associée à :
 - une infection sévère, inhabituelle ou récidivante ou
 - une immunosuppression importante

Note : La voie sous-cutanée est préférable si l'administration est possible.

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour cette indication. Cette recommandation est donc basée sur l'expérience clinique des experts consultés. Pour les personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire sans traitement de plasmaphérèse, veuillez-vous référer au guide d'usage optimal des IgIV ou des IgSC en immunologie clinique.

Indications pour lesquelles les IgIV ne sont pas recommandées en raison d'une efficacité insuffisante, d'un manque de justification physiopathologique ou de leur effet potentiellement dangereux

- Cardiomyopathie dilatée
- Cardiomyopathie péripartum
- Myocardite non fulminante chez l'adulte
- Syndrome des antiphospholipides obstétrical

Indication pour laquelle les données disponibles sont insuffisantes pour élaborer une recommandation concernant l'usage des IgIV

- Traitement d'une crise aigüe chez les personnes atteintes du syndrome de fuite capillaire systémique

Amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV

- Avant l'amorce d'un traitement par IgIV ou IgSC :
 - un diagnostic devrait être confirmé par un médecin spécialiste;
 - le consentement libre et éclairé de la personne à traiter devrait avoir été obtenu et inscrit à son dossier médical;
 - le poids idéal de la personne à traiter devrait être calculé;
 - le groupe sanguin de la personne à traiter devrait être déterminé, s'il n'est pas déjà présent dans son dossier.
- Après l'amorce du traitement, pour les personnes dont l'état requiert un traitement durant plusieurs semaines ou un traitement d'entretien par IgIV ou par IgSC :
 - une évaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité du traitement devrait être réalisée par un médecin spécialiste;
 - la fréquence de cette évaluation devrait être déterminée par l'état clinique de la personne traitée :
 - dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse et du syndrome de fuite capillaire systémique, une première évaluation devrait être réalisée au plus tard 6 mois après l'amorce du traitement, pour ensuite être réalisée tous les 6 à 12 mois;
 - dans les cas de fausses couches répétées inexplicables, une évaluation devrait être réalisée au moins tous les 3 mois;
 - chez la femme enceinte : une évaluation devrait être réalisée à chaque suivi usuel de la grossesse.
 - Si aucun bénéfice n'est observé concernant l'état clinique de la personne traitée lors de la réévaluation médicale, le traitement devrait être interrompu, et un autre traitement envisagé.

Dose et fréquence d'administration des IgIV et des IgSC

- Le **calculateur de dose** devrait être utilisé pour le calcul des doses **chez les adultes** dont la taille est supérieure à 1,52 m (5 pieds) et dont le poids n'est pas inférieur au poids idéal. Pour les femmes enceintes ou qui prévoient l'être, le calculateur doit **toujours** être utilisé avec le poids prégrossesse pour l'ajustement de la dose.

- Dans le cas d'un traitement avec des IgIV, les doses recommandées pour chacune des indications sont les suivantes.

Fausses couches répétées inexplicées

Une dose de 0,4 à 0,6 g/kg aux 3 mois pour un maximum de 6 mois avant la grossesse, puis de 0,4 à 0,6 g/kg par mois jusqu'à la 20^e semaine durant la grossesse. La dose est calculée avec le poids prégrossesse et elle est ensuite maintenue tout au long du traitement.

Échecs d'implantation répétés

Une dose de 0,4 à 0,6 g/kg une fois, 3 à 5 jours avant le transfert d'embryon. Si l'échec de l'implantation est combiné à des fausses couches répétées, le traitement des fausses couches répétées durant la grossesse pourrait être envisagé.

Myocardite fulminante

Une dose de 2 g/kg répartie sur 2 à 5 jours chez l'adulte ou de 2 g/kg répartie sur 2 jours chez l'enfant.

Hémochromatose néonatale

Une dose de 1 g/kg les semaines de grossesse 14 et 16, puis chaque semaine de la 18^e semaine jusqu'à la fin de la grossesse. La dose est calculée avec le poids prégrossesse et elle est ensuite maintenue tout au long du traitement.

Hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse

Pour les adultes et les enfants, consulter un immunologue pour établir la posologie à utiliser au cas par cas.

Syndrome de fuite capillaire systémique

Une dose de départ de 1 à 2 g/kg divisée durant 2 à 5 jours, puis une dose d'entretien de 0,4 à 2 g/kg toutes les 4 semaines.

Pour toutes les indications, la dose peut être ajustée ou répétée en fonction de la réponse clinique individuelle.

- Dans le cas d'un traitement avec des IgSC, les doses recommandées pour chacune des indications sont les suivantes.

Fausses couches répétées inexplicées

Une dose de 0,1 à 0,2 g/kg par semaine avant la grossesse pour un maximum de 6 mois et durant la grossesse jusqu'à la 20^e semaine de grossesse. Selon l'expérience clinique des experts consultés, la dose d'IgSC devrait être ajustée à une dose d'environ 10 % supérieure à la dose équivalente d'IgIV.

Hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse

Pour les adultes et les enfants, consulter un immunologue pour établir la posologie à utiliser au cas par cas.

Syndrome de fuite capillaire systémique

Une dose d'entretien de 0,1 à 0,2 g/kg par semaine.

Réactions transfusionnelles liées aux IgIV

- Les réactions transfusionnelles les plus fréquemment observées à la suite de l'administration d'IgIV, lesquelles sont généralement non graves, sont les suivantes : céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal, douleur atypique, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle (liste non exhaustive).
- Des réactions transfusionnelles graves, lesquelles sont rares, ont toutefois été rapportées, soit les suivantes : réaction immédiate de type anaphylactique, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI¹), œdème pulmonaire aigu post-transfusionnel (TACO²) ou insuffisance rénale aiguë (liste non exhaustive).
- Les réactions transfusionnelles graves et non graves (en particulier celles qui entraînent un changement de la dose, de la fréquence, du type d'IgIV administrées ou qui justifient l'arrêt du traitement) doivent être déclarées à la banque de sang à l'aide du formulaire AH-520.

¹ TRALI est l'acronyme du terme anglais transfusion-related acute lung injury.

² TACO est l'acronyme du terme anglais transfusion-associated circulatory overload.

Précautions principales associées à l'usage des IgIV ou des IgSC

- L'hémolyse associée à l'administration d'IgIV est plus fréquente chez les personnes des groupes sanguins A, B ou AB qui reçoivent une dose totale élevée d'IgIV (≥ 2 g/kg). Il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'hémolyse. S'ils apparaissent, il est nécessaire de procéder aux analyses de laboratoire appropriées.
- La formation d'une thrombose peut survenir chez des personnes avec ou sans facteurs de risque, avec tous types d'Ig, quelles que soient la dose injectée et la voie d'administration.
- Il est recommandé de vérifier la fonction rénale lorsque le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru, et d'envisager l'arrêt des IgIV en cas de détérioration de la fonction rénale.

Contre-indications relatives des IgIV ou des IgSC

- Allergie connue à l'un des composants du produit
- Antécédent de réaction allergique sévère aux Ig, immédiate, de type anaphylactique ou retardée

CONCLUSION

En conclusion, les recommandations formulées dans le guide d'usage optimal des IgIV ou des IgSC en fertilité, en cardiologie et autres indications s'ajoutent à celles présentes dans les guides précédents en neurologie, en hématologie, en immunologie clinique, en dermatologie, en rhumatologie, en infectiologie et en transplantation d'organes solides et elles ont pour objectif de réduire l'usage inapproprié de cette ressource.

MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour le guide d'usage optimal sera évaluée dans 4 ans, soit en 2026, selon l'avancement des données scientifiques, l'inscription ou l'introduction de nouvelles thérapies ou technologies, le changement des pratiques et les besoins de l'Institut au regard de travaux futurs. Pour ce faire, une revue exploratoire des positions et des recommandations issues de la littérature sera effectuée afin de vérifier si de nouvelles mises à jour sont disponibles. Une revue exploratoire de la littérature scientifique pourrait également être réalisée. Au besoin, les experts qui ont accompagné nos travaux pourraient être consultés afin de vérifier avec eux s'ils jugent nécessaire de faire une mise à jour des documents et outils.

RÉFÉRENCES

- Ahmadi M, Abdolmohammadi-Vahid S, Ghaebi M, Aghebati-Maleki L, Dolati S, Farzadi L, et al. Regulatory T cells improve pregnancy rate in RIF patients after additional IVIG treatment. *Syst Biol Reprod Med* 2017;63(6):350-9.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Baruteau J, Heissat S, Broué P, Collardeau-Frachon S, Bouvier R, Fabre M, et al. Transient neonatal liver disease after maternal antenatal intravenous Ig infusions in gestational alloimmune liver disease associated with neonatal haemochromatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(5):629-35.
- Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R, Tokarczyk T, Alvarez RJ Jr, MacGowan GA, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(1):177-80.
- Brissaud O, Botte A, Cambonie G, Dauger S, de Saint Blanquat L, Durand P, et al. Experts' recommendations for the management of cardiogenic shock in children. *Ann Intensive Care* 2016;6(1):14.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- Carp HJ, Toder V, Gazit E, Ahiron R, Torchinski A, Mashiach S, Shoenfeld Y. Further experience with intravenous immunoglobulin in women with recurrent miscarriage and a poor prognosis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46(4):268-73.
- Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS. Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2015;122(4):500-8.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP-cohorte). CASP Checklist: 12 questions to help you make sense of a Cohort Study. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2018. Disponible à : https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Cohort-Study-Checklist_2018.pdf.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP-ECRA). CASP Checklist: 11 questions to help you make sense of a Randomised Controlled Trial. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2018. Disponible à : <https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Randomised-Controlled-Trial-Checklist-2018.pdf>.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Privigen®. Immunoglobuline intraveineuse (humaine) - Solution pour perfusion à 10 %. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051741.PDF.

- De Carolis C, Vaquero E, Miriello D, Ruggiero G, Valensise H, Perricone R, et al. Successful high dose intravenous immunoglobulins (IVIG) treatment in recurrent autoimmune or alloimmune spontaneous abortion. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1997;10(2):125-31.
- De Placido G, Zullo F, Mollo A, Cappiello F, Nazzaro A, Colacurci N, Palumbo G. Intravenous immunoglobulin (IVIG) in the prevention of implantation failures. *Ann N Y Acad Sci* 1994;734:232-4.
- Denzin NK et Lincoln YS. *Handbook of qualitative research*. 2^e éd. Thousand Oaks, CA : Sage; 2000.
- Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Second edition update. Londres, Angleterre : Department of Health; 2011. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>.
- Dupont E, Moriaux M, Lambermont M, Englert Y. Réévaluation des traitements immunomodulateurs des fausses couches précoces à répétition. *Rev Med Brux* 1998;19(2):69-72.
- Eshre Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018;2018(2):hoy004.
- Evanovitch D, Owens W, McLeod L, Shepherd L. The Ontario Immune Globulin Screening Pilot (IGSP) for Neurology [information publiée dans la Newsletter de l'Ontario Regional Blood Coordinating Network (ORBCoN)]. Toronto, ON : 2019. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20200920003116/https://transfusionontario.org/en/may-2019/>.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Communication: New boxed warning for thrombosis related to human globulin products [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2013. Disponible à : <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112095644/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm375096.htm>.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Communication: Updated information on the risks of thrombosis and hemolysis potentially related to administration of intravenous, subcutaneous and intramuscular human immune globulin products [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2012. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20170112095655/http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/ucm327934.htm>.
- Food and Drug Administration (FDA). Dear Doctor Letter - Important Drug Warning: Immune Globulin Intravenous (Human) [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 1998. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20170406072950/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm105914.htm>.
- Grifols Canada. Monographie de produit : IGIVnex®. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040251.PDF.

- Grifols Canada. Monographie de produit : GAMUNEX®. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00033685.PDF.
- Guideline Development Group of the Clinical Practice Guideline on Systemic Lupus Erythematosus. Clinical practice guideline on systemic lupus erythematosus. Madrid, Espagne : Ministry of Health, Social Services and Equality; 2016. Disponible à : https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_549_Lupus_SESCS_compl_en.pdf.
- Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;103(2):220-5.
- Héma-Québec. Tous ensemble pour la santé – Rapport annuel 2020-2021. Montréal, Qc : Héma-Québec; 2021. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA-2020-2021/HQ-RA2020-2021-FR.pdf>.
- Héma-Québec. Chaque geste compte – Rapport annuel 2019-2020. Montréal, Qc : Héma-Québec; 2020. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA-2019-2020/02/Hema-Quebec_Rapport-annuel_2019-2020.pdf.
- Hennessy M, Dennehy R, Meaney S, Linehan L, Devane D, Rice R, O'Donoghue K. Clinical practice guidelines for recurrent miscarriage in high-income countries: A systematic review. *Reprod Biomed Online* 2021;42(6):1146-71.
- Ho YK, Chen HH, Huang CC, Lee CI, Lin PY, Lee MS, Lee TH. Peripheral CD56⁺CD16⁺ NK cell populations in the early follicular phase are associated with successful clinical outcomes of intravenous immunoglobulin treatment in women with repeated implantation failure. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;10:937.
- Huang X, Sun Y, Su G, Li Y, Shuai X. Intravenous immunoglobulin therapy for acute myocarditis in children and adults. *Int Heart J* 2019;60(2):359-65.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en transplantation d'organes solides. Québec, Qc : INESSS; 2022a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/GUIDE_Immunoglobulines-transplantation-organes-FR.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Annexes complémentaires – Usage optimal des immunoglobulines en fertilité, en cardiologie et autres indications. Québec, Qc : INESSS; 2022b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en rhumatologie. Québec, Qc : INESSS; 2021a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/GUIDE_Immunoglobulines-Rhumato-FR-WEB.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).
Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en infectiologie. Québec, Qc :
INESSS; 2021b. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/GUIDE_I mmunoglobulines-infectiologie-FR-WEB_VF.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).
Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en dermatologie. Québec, Qc :
INESSS; 2020a. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_GUO_IgIV_Dermato_FR.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).
Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en immunologie clinique.
Québec, Qc : INESSS; 2020b. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/GUIDE_I mmunoglobulines-Immuno-clinique-FR-WEB_VF.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).
Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en hématologie. Québec, Qc :
INESSS; 2020c. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/GUIDE_I mmunoglobulines-Hematologie.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).
Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en neurologie. Québec, Qc :
INESSS; 2017. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/GUO_Immu noglobulines_VF.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2019-2020. Québec, Qc : INSPQ; 2021. Disponible à :
<https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2823-utilisation-immunoglobulines-intraveineuses-cutanees.pdf>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2018-2019. Québec, Qc : INSPQ; 2020. Disponible à :
https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2692_immunoglobulines_n on_specifiques_intraveineuse_sous_cutanees.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2017 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2019. Disponible à :
[https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2586_incidents_accidents tranfusionnels_2017.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2586_incidents_accidents_tranfusionnels_2017.pdf).
- Jeremic K, Pervulov M, Gojnic M, Dukanac J, Ljubic A, Stojnic J. Comparison of two therapeutic protocols in patients with antiphospholipid antibodies and recurrent miscarriages. *Vojnosanit Pregl* 2005;62(6):435-9.

- Kantor PF, Lougheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2013;29(12):1535-52.
- Kishimoto C, Shioji K, Kinoshita M, Iwase T, Tamaki S, Fujii M, et al. Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress. *Int J Cardiol* 2003;91(2-3):173-8.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Li Y, Yu Y, Chen S, Liao Y, Du J. Corticosteroids and intravenous immunoglobulin in pediatric myocarditis: A meta-analysis. *Front Pediatr* 2019;7:342.
- Lin MS, Tseng YH, Chen MY, Chung CM, Tsai MH, Wang PC, et al. In-hospital and post-discharge outcomes of pediatric acute myocarditis underwent after high-dose steroid or intravenous immunoglobulin therapy. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19(1):10.
- Mahmoud F, Diejomaoh M, Omu A, Abul H, Haines D. Effect of IgG therapy on lymphocyte subpopulations in the peripheral blood of Kuwaiti women experiencing recurrent pregnancy loss. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58(2):77-83.
- Mascarenhas M, Jeve Y, Polanski L, Sharpe A, Yasmin E, Bhandari HM. Management of recurrent implantation failure: British Fertility Society policy and practice guideline. *Hum Fertil (Camb)* 2021 [Epub ahead of print].
- McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103(18):2254-9.
- McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, Trost MK, Villaneuva FS, Demetris AJ, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997;95(11):2476-8.
- Meng L, Lin J, Chen L, Wang Z, Liu M, Liu Y, et al. Effectiveness and potential mechanisms of intralipid in treating unexplained recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(1):29-39.
- Moraru M, Carbone J, Alecsandru D, Castillo-Rama M, Garcia-Segovia A, Gil J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56⁺ cells. *Am J Reprod Immunol* 2012;68(1):75-84.
- Moriya Y, Yamaji K, Kanai Y, Tsuda H. The effectiveness of intravenous human immunoglobulin treatment after plasmapheresis in restoring serum immunoglobulin levels: A preliminary study. *Ther Apher* 2002;6(2):154-8.
- National Blood Authority. Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia (Version 3) [site Web]. Canberra, Australie : National Blood Authority; 2018. Disponible à : <https://www.blood.gov.au/ig-criteria> (consulté le 9 avril 2022).

- Nazari Z, Ghaffari J, Ebadi A. Comparison of the effect of aspirin and heparin with or without intravenous immunoglobulin in treatment of recurrent abortion with unknown etiology: A clinical study. *J Nat Sci Biol Med* 2015;6(Suppl 1):S17-S21.
- Octapharma Canada. Monographie de produit : OCTAGAM® 10 %. Immunoglobuline intraveineuse (humaine). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066223.PDF.
- Octapharma Canada. Monographie de produit : PANZYGA®. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061721.PDF.
- Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(5):1525-60.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3S):S1-S46.
- Pineton de Chambrun M, Gousseff M, Mauhin W, Lega JC, Lambert M, Rivière S, et al. Intravenous immunoglobulins improve survival in monoclonal gammopathy-associated systemic capillary-leak syndrome. *Am J Med* 2017;130(10):1219.e19-e27.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). The role of immunotherapy in in vitro fertilization: A guideline. *Fertil Steril* 2018;110(3):387-400.
- Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project (Prairie Collaborative IG). Criteria for the clinical use of immune globulin. 2^e éd. Edmonton, AB : Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2022. Disponible à : <https://www.ihe.ca/research-programs/guideline-adaptation-and-development/immune-globulin-guideline>.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top Guideline No. 17. 3^e éd. Londres, Angleterre : RCOG; 2011. Disponible à : https://www.rcog.org.uk/media/3cbgonl0/gtg_17.pdf.
- Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse ME, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(4):529-56.
- Santé Canada. Protéger l'accès des Canadiens aux immunoglobulines. Rapport final du Comité d'experts sur l'approvisionnement en produits d'immunoglobuline et ses répercussions au Canada [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2018. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/programmes/comite-expert-approvisionnement-produits-immunoglobuline-repercussions-canada/protoger-access-canadiens-immunoglobulines.html>.

- Santé Canada. Information sur le risque de formation de caillots sanguins avec les produits d'immunoglobulines [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41783a-fra.php>.
- Santé Canada. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) : effets hémolytiques. Bulletin canadien des effets indésirables 2009;19(4):1-3. Disponible à : https://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n4-fra.pdf.
- Shaulov T, Sierra S, Sylvestre C. Recurrent implantation failure in IVF: A Canadian Fertility and Andrology Society clinical practice guideline. *Reprod Biomed Online* 2020;41(5):819-33.
- Shire Pharma Canada. Monographie de produit : GAMMAGARD LIQUID. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10 %. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063887.PDF.
- Stephenson MD et Fluker MR. Treatment of repeated unexplained in vitro fertilization failure with intravenous immunoglobulin: A randomized, placebo-controlled Canadian trial. *Fertil Steril* 2000;74(6):1108-13.
- Suboc T. Revue générale des cardiomyopathies [site Web - Manuel MSD] Rahway, NJ : Merck & Co., Inc.; 2021. Disponible à : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/cardiomyopathies/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-cardiomyopathies>.
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296-304.
- Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H, Menghini S, Di Pierro G, Cesa F, Romanini C. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: A comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol* 2001;45(3):174-9.
- Wang SW, Zhong SY, Lou LJ, Hu ZF, Sun HY, Zhu HY. The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2016;33(6):720-36.
- Whittington PF, Kelly S, Taylor SA, Nobrega S, Schreiber RA, Sokal EM, Hibbard JU. Antenatal treatment with intravenous immunoglobulin to prevent gestational alloimmune liver disease: Comparative effectiveness of 14-week versus 18-week initiation. *Fetal Diagn Ther* 2018;43(3):218-25.
- Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD000112.
- Xie Z, Chan EC, Long LM, Nelson C, Druey KM. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *Am J Med* 2015;128(1):91-5.

- Yamada H, Deguchi M, Saito S, Takeshita T, Mitsui M, Saito T, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine* 2022;50:101527.
- Yen CY, Hung MC, Wong YC, Chang CY, Lai CC, Wu KG. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9(1):10459.
- Yu X et He L. Aspirin and heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Experimental Ther Med* 2021;21(1):57.

ANNEXE A

Cadre conceptuel de mobilisation des connaissances

La mobilisation des connaissances se caractérise par :

- Une démarche qui a pour point de départ et pour finalité l'aide à la décision destinée à l'amélioration des soins et des services en santé et en services sociaux. C'est à partir du besoin décisionnel et de la portée du projet déterminés lors du cadrage du projet que l'on sait quels types de connaissances et quelles parties prenantes et organisations mobiliser.
- Une approche multidimensionnelle des connaissances, c'est-à-dire qui prend en considération les différentes dimensions entourant la pratique, notamment les dimensions scientifique, organisationnelle, professionnelle et expérientielle, les enjeux d'ordre technologique, de pratique clinique, etc.
- La collaboration et les interactions avec les parties prenantes pour une meilleure intégration des savoirs, des connaissances scientifiques, des expériences et de la perspective de l'ensemble des parties prenantes concernées, y compris les patients, dans le processus de développement et de mise en œuvre de mesures concrètes destinées à l'amélioration des soins et des services.
- Un mode itératif et continu de production des connaissances soutenu par l'interpellation et la collaboration des parties prenantes à chaque étape de l'élaboration du produit d'aide à la décision. Ces interactions permettent d'ajuster les méthodes de production, de mettre en lumière les limites des recommandations envisagées ou de souligner la nécessité d'approfondir certaines dimensions.
- Un processus dynamique et multidirectionnel d'échanges entre les parties prenantes des différents secteurs d'activité du réseau de la santé et des services sociaux du Québec et avec les professionnels de l'INESSS engagés dans la production scientifique en vue de formuler des recommandations qui tiennent compte du caractère interdépendant de ces secteurs et du contexte global de l'implantation.

ANNEXE B

Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Les quatre critères d'appréciation suivants ont été établis pour juger de la qualité des énoncés de preuve scientifique. Chacun de ces critères est associé à des dimensions qui permettent de mieux circonscrire leur évaluation selon l'échelle proposée ([tableau B-1](#)).

Limites méthodologiques des études

Le critère des limites méthodologiques des études juge du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir les données relatives à l'effet d'une intervention sur un résultat d'intérêt sont exemptes de biais associés au plan (devis) et à la conduite de ces études. L'appréciation de ce critère est faite en tenant compte des dimensions suivantes :

- La **quantité d'études** incluses dans la revue systématique de la littérature pour chaque question d'évaluation. Si la revue systématique est basée sur la revue des études de synthèse (revues systématiques avec ou sans méta-analyse), le nombre d'études primaires incluses dans ces synthèses sera considéré.
- Le **plan d'étude optimal** pour répondre à la question d'évaluation associée au résultat d'intérêt. Selon l'objet de la prise de décision au niveau de la gouvernance ou au niveau clinique, une question clinique ou décisionnelle peut recevoir sa réponse en analysant des résultats issus de différentes sortes de plan d'étude; il peut s'agir des études quantitatives comparatives ou non comparatives, des études qualitatives ou des études mixtes. Pour la détermination du plan d'étude optimal, voir le [tableau B-2](#).
- Les **risques de biais** associés à l'évaluation de la **qualité méthodologique des études**. Ce critère permet de juger de l'adéquation : 1) du processus adopté pour mener les études selon le plan envisagé et des mesures prises pour éliminer les biais potentiels; et 2) des méthodes de mesure des résultats d'intérêt. L'évaluation du risque de biais et de la qualité méthodologique sera faite en fonction des outils proposés.
- La **précision** qui renvoie au niveau de certitude de l'estimation de l'effet d'une intervention par rapport à un résultat d'intérêt

Tableau B-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Critère d'appréciation	Échelle d'appréciation
<p>Qualité méthodologique des études</p> <ul style="list-style-type: none"> • La quantité d'études incluses dans la synthèse des données. • Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. • Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. • La précision (taille optimale de l'échantillon et puissance statistique) 	<p>Qualité très élevée</p> <p>✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais.</p> <p>OU</p> <p>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais.</p> <p>Qualité élevée</p> <p>✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais.</p> <p>✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais.</p> <p>Qualité modérée</p> <p>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais.</p> <p>✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais.</p> <p>Qualité faible</p> <p>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.</p> <p>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.</p> <p>✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.</p>
<p>Cohérence des études</p> <ul style="list-style-type: none"> • La cohérence dans l'effet de l'intervention, en tenant compte de la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. • La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures 	<p>Cohérence très élevée</p> <p>✓ Toutes les études sont cohérentes.</p> <p>Cohérence élevée</p> <p>✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée.</p> <p>Cohérence modérée</p> <p>✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude relativement à la question clinique.</p> <p>Cohérence faible</p> <p>✓ Les études sont incohérentes.</p>

Critère d'appréciation	Échelle d'appréciation
	Sans objet (1 seule étude)
<p>Impact clinique ou organisationnel</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'importance clinique/organisationnelle/sociale de l'effet. • L'atteinte des objectifs de l'intervention. 	<p>Impact très élevé ✓ L'impact clinique des résultats est très grand.</p> <p>Impact élevé ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important.</p> <p>Impact modéré ✓ L'impact clinique des résultats est modéré.</p> <p>Impact faible ✓ L'impact clinique des études est limité ou insuffisant.</p>
<p>Généralisabilité</p> <ul style="list-style-type: none"> • La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. • La possibilité d'adaptation de l'intervention. 	<p>Généralisabilité/transférabilité très élevée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont les mêmes que la population et le contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte ciblés.</p> <p>Généralisabilité/transférabilité élevée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont similaires à la population et au contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte ciblés avec quelques mises en garde.</p> <p>Généralisabilité/transférabilité modérée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte ciblés, mais ils pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population et au contexte ciblés.</p> <p>Généralisabilité/transférabilité faible ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte ciblés; il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.</p>

Tableau B-2 Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de recommandations pour la pratique

Dimension d'évaluation	Type d'étude optimal		
	Approprié	Suffisamment approprié	Peu approprié
Efficacité d'une intervention	Revue systématique d'essais cliniques à répartition aléatoire avec ou sans méta-analyse	Essai contrôlé à pseudorépartition aléatoire	Étude comparative sans témoins concomitants : étude avec groupe contrôle historique; étude à deux bras ou plus; série temporelle interrompue sans groupe parallèle
	Essai clinique à répartition aléatoire	Étude comparative avec des témoins concomitants : essai contrôlé expérimental sans répartition aléatoire; étude de cohortes; étude cas-témoins; série temporelle interrompue avec un groupe témoin.	Série de cas avec des résultats soit post-test soit prétest/post-test
Innocuité d'une intervention	Revue systématique des études de cohortes ou des essais contrôlés	Série de cas	Étude de cas
	Étude de cohortes; étude cas-témoins; essai clinique à répartition aléatoire		
Recommandations pour la pratique	Revue systématique des guides de pratique	Guide de pratique dont les recommandations sont basées sur une synthèse narrative des données	Protocole de soins
	Guide de pratique dont les recommandations sont basées sur une synthèse systématique des données	Consensus d'experts et lignes directrices	Opinion d'experts

ANNEXE C

Mandat du comité consultatif

Le comité consultatif a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS sur le projet concernant l'usage optimal des immunoglobulines en fertilité, en cardiologie et autres indications afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Ses membres offrent aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet.

À cette fin, le comité devra notamment :

- se prononcer sur les questions clés de recherche puis sur les critères d'inclusion et d'exclusion;
- prendre connaissance des résultats de la revue de littérature de l'INESSS;
- fournir de l'information contextuelle et la perspective des cliniciens;
- contribuer à l'élaboration des questions d'entrevues et de sondages destinées à des patients et des représentants d'associations de patients;
- contribuer à l'identification des enjeux d'implantation des recommandations pour l'ensemble des acteurs concernés;
- contribuer à la formulation des recommandations finales;
- contribuer à l'élaboration des outils de transfert des connaissances.

La composition de ce comité est présentée dans les pages liminaires du présent document.

ANNEXE D

Synthèse des recommandations des guides de bonne pratique clinique, des données contextuelles et de la perspective des cliniciens

Tableau D-1 Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et de la perspective des cliniciens sur l'usage des IgIV dans chacune des neuf indications à l'étude en fertilité, en cardiologie et autres indications

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2022]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la condition	Données médico-administratives (2019-2020) [INSPQ, 2021]	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
1- Fausses couches répétées inexplicables					
Des taux de naissances vivantes plus élevés et statistiquement significatifs ou des différences non statistiquement significatives des taux de naissances vivantes ont été observés avec les IgIV (placébo ou sans IgIV)	Faible	Non recommandées 1- Non examinées 2- Non recommandées 3- Pertes fœtales récurrentes (avec ou sans syndrome des antiphospholipides), condition pour laquelle les IgIV ne sont pas recommandées 4- Peuvent présenter des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017]. 5- Ne devraient pas être offertes de routine [RCOG, 2011] 6- Non recommandées [Eshre Guideline Group <i>et al.</i> , 2018]	Plusieurs fausses couches consécutives (2 ou 3 et plus selon les définitions) pour lesquelles toutes les causes connues de fausses couches ont été éliminées.	Administration de 4 125 g d'IgIV à 51 personnes pour traiter l'infertilité. Administration de 4 478 g d'IgIV à 37 personnes pour grossesse/naissance	<ul style="list-style-type: none"> La littérature scientifique laisse croire que certaines personnes pourraient bénéficier d'un traitement par IgIV, mais ne permet pas d'identifier cette population à cause de l'hétérogénéité des populations incluses dans les diverses études cliniques. La littérature récente propose l'activité ou le nombre de cellules NK en circulation en tant que marqueur potentiel qui permettrait d'anticiper l'efficacité des IgIV. Selon leur expérience clinique, les membres du comité jugent ces
Aucune différence statistiquement significative du taux de naissances vivantes ou du taux de fausses couches (héparine + aspirine)	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2022]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la condition	Données médico-administratives (2019-2020) [INSPQ, 2021]	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
Aucune différence statistiquement significative du taux de grossesses à terme (leucocytes paternels)	Faible				<p>mesures peu applicables. Ils mentionnent aussi que ces données sont encore fragmentaires et qu'une corrélation entre les numérations sanguines et utérines est incertaine, ce qui jette un doute sur la valeur prédictive de ces tests.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon leur expérience clinique, les membres du comité consultatif soulignent les points suivants : <ul style="list-style-type: none"> - au moins deux fausses couches consécutives doivent s'être produites avant de commencer un suivi en fertilité; - d'autres traitements peuvent être envisagés avant d'avoir recours aux IgIV (p. ex. l'héparine de bas poids moléculaire ou l'hydroxychloroquine); - le succès des interventions en fertilité diminue avec l'âge des personnes; - en référence, l'âge pour que les services de procréation assistée soient couverts par la RAMQ est de moins de 41 ans pour la production d'embryons et de moins de 42 ans pour leur implantation⁹; - le succès des interventions dépend de la production d'embryons euploïdes. ▪ Étant donné les nombreux

⁹ Règlement d'application de la Loi sur l'assurance maladie (chapitre A-29, r. 5). Disponible à : <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/rc/A-29.%20r.%205%20/>.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2022]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la condition	Données médico-administratives (2019-2020) [INSPQ, 2021]	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
					<p>éléments à prendre en considération pour identifier les personnes susceptibles de profiter des IgIV, les membres du comité insistent sur l'importance qu'un expert en immunologie de la reproduction soit consulté avant de prescrire des IgIV.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon les membres du comité, les Ig pourraient être envisageables en option de traitement pour les personnes qui vivent des fausses couches répétées inexpliquées. Des conditions d'usage précises doivent toutefois être établies pour éviter que les Ig soient administrées inutilement. Les Ig ne devraient être utilisées qu'en dernier recours lorsque les autres causes et les autres traitements ont été éliminés. Donc, les fausses couches répétées en raison de l'âge ne constituent pas une indication de traitement pour les Ig. Les fausses couches liées à l'âge sont souvent causées par la présence d'aneuploïdie, un élément qui ne pourrait probablement pas être modulé par les Ig. Selon leur expérience clinique, les membres du comité estiment que l'âge de 41 ans fixé par le gouvernement pour le remboursement des techniques de procréation assistée représente bien l'âge à partir duquel le succès potentiel d'obtenir une grossesse diminue. Selon leur perspective, l'utilité des Ig dans ce contexte n'est plus évidente et le même âge devrait donc être appliqué dans la recommandation.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2022]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la condition	Données médico-administratives (2019-2020) [INSPQ, 2021]	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
					<ul style="list-style-type: none"> Dans le cas des fausses couches dans le contexte de la procréation assistée, selon des données provenant du registre canadien des technologies de reproduction assistée rendues disponibles par la Société canadienne de fertilité et d'andrologie¹⁰ les chances d'obtenir une grossesse avec ses propres ovules chutent dramatiquement après 40 ans. Cela est différent avec un don d'ovules ou des ovules qui ont été congelés plus tôt. Les Ig pourraient alors être administrées jusqu'à l'âge de 45 ans selon les membres du comité. D'ailleurs, l'utilisation d'ovules congelés est permise jusqu'à l'âge de 45 ans en France¹¹.
2- Échecs d'implantation dans le contexte de la procréation assistée					
Des résultats incohérents ont été observés en ce qui concerne le taux d'implantation qui peut être plus élevé et statistiquement significatif ou plus faible et non statistiquement significatif avec les IgIV (placébo ou sans IgIV)	Faible	Non recommandées : 1- Non examinées 2- Non recommandées 3- Non examinées 4- Non recommandées [Shaulov <i>et al.</i> , 2020] 5- Données insuffisantes pour recommander, mais pourraient être bénéfiques en situation exceptionnelle [Practice Committee of the ASRM, 2018] 6- Non recommandées [Mascarenhas <i>et al.</i> , 2021]	Les échecs d'implantation répétés consistent en l'absence d'implantation après des transferts d'embryons répétés, mais il n'y a pas de définition universellement acceptée [Shaulov <i>et al.</i> , 2020]	Administration de 4 125 g d'IgIV à 51 personnes pour infertilité. Administration de 4 478 g d'IgIV à 37 personnes pour grossesse/naissance	<ul style="list-style-type: none"> Les études disponibles sont de faible qualité méthodologique. Elles laissent croire que certaines personnes pourraient bénéficier d'un traitement par IgIV, mais ne permettent pas de définir cette population adéquatement. Selon leur expérience clinique, les membres du comité expliquent que les personnes recevront deux transferts d'embryons avant qu'une intervention thérapeutique soit envisagée. Un traitement immunomodulateur sera d'abord
Des résultats incohérents ont été observés en ce qui concerne les taux de grossesses qui peuvent être plus élevés et statistiquement	Faible				

¹⁰ Rapports annuels - CARTR (registre TPA canadien) [site Web]. Disponible à : https://cfas.ca/catr-annual-reports_Fr.html.

¹¹ Légifrance. Décret n° 2021-1243 du 28 septembre 2021 fixant les conditions d'organisation et de prise en charge des parcours d'assistance médicale à la procréation – Article 1 [site Web]. Disponible à : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000044113640/2022-05-27/?isSuggest=true>.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2022]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la condition	Données médico-administratives (2019-2020) [INSPQ, 2021]	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
ou non statistiquement significatifs, ou plus faibles et non statistiquement significatifs avec les IgIV (placébo ou sans IgIV)					<p>tenté avant que les IgIV soient envisagées pour un 4^e transfert d'embryon.</p> <ul style="list-style-type: none"> Les embryons transférés doivent être du jour 5 et de bonne qualité pour assurer que l'échec n'est pas causé par l'embryon lui-même. Les transferts d'embryons sont remboursés par la RAMQ jusqu'à l'âge de 42 ans moins un jour. Comme pour les fausses couches répétées, les femmes qui ont vécu des échecs d'implantation qui se sont produits avec des transferts d'embryons faits à partir de don d'ovules ou d'ovules préservés lorsque ces femmes étaient jeunes pourraient recevoir des Ig jusqu'à 45 ans. Un spécialiste de l'immunologie de la reproduction doit être consulté avant de prescrire des IgIV.
Taux de fausses couches similaire ou plus bas, mais non statistiquement significatif (placébo ou sans IgIV)	Faible				
Taux de naissances vivantes similaire ou plus élevé, mais non statistiquement significatif (placébo ou sans IgIV)	Faible				
Taux de grossesses cliniques plus élevé sans analyse statistique associée (héparine + aspirine)	Insuffisant				
Taux de naissances vivantes plus élevé sans analyse statistique associée (héparine + aspirine)	Insuffisant				
3- Syndrome des antiphospholipides obstétrical					
Aucune différence statistiquement significative des taux de fausses couches (placébo)	Insuffisant	Non recommandées : 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Perte fœtale récurrente (avec ou sans syndrome des antiphospholipides), condition pour laquelle l'usage des IgIV n'est pas appuyé 4- Non recommandées [Sammaritano <i>et al.</i> , 2020] 5- Considérées en situation exceptionnelle [Tektonidou <i>et al.</i> , 2019] 6- Non recommandées [Guideline Development Group, 2016]	Le syndrome des antiphospholipides obstétrical se caractérise par la survenue de complications obstétricales, y compris des fausses couches chez des personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides.	Aucune donnée pour cette indication	<ul style="list-style-type: none"> Les données scientifiques, les recommandations des GPC et la perspective des membres du comité consultatif permettent de classer le syndrome des antiphospholipides obstétrical dans la catégorie des IgIV non recommandées.
Taux de naissances vivantes similaire, mais sans analyse statistique associée (placébo)	Insuffisant				
Risque plus élevé, mais non statistiquement significatif de décès intra-utérin (héparine + aspirine)	Modéré				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2022]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la condition	Données médico-administratives (2019-2020) [INSPQ, 2021]	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
Diminution statistiquement significative de la possibilité de naissances vivantes (héparine + aspirine)	Modéré				
Aucune différence statistiquement significative du taux de naissances vivantes (prednisone + aspirine)	Insuffisant				
Taux de naissances vivantes plus élevé et statistiquement significatif (grossesses précédentes sans IgIV)	Insuffisant				
Taux de naissances vivantes plus élevé sans analyse statistique associée (prednisolone + aspirine)	Insuffisant				
Taux de fausses couches plus bas sans analyse statistique associée (prednisolone + aspirine)	Insuffisant				
4- Cardiomyopathie					
Aucune différence statistiquement significative sur l'amélioration de la FEV (placébo)	Faible	Non recommandées : 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Cardiomyopathie dilatée idiopathique : condition pour laquelle l'usage des IgIV n'est pas appuyé 4- Avantages improbables [Perez <i>et al.</i> , 2017]	Une cardiomyopathie est un trouble du muscle cardiaque. La cardiomyopathie dilatée est une dysfonction myocardique qui produit une insuffisance cardiaque avec une dilatation et une dysfonction systolique	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> Les données scientifiques, les recommandations des GPC et la perspective des membres du comité consultatif permettent de classer la cardiomyopathie dans la catégorie des IgIV non recommandées. Les membres du comité consultatif soulignent que, selon leur expérience clinique,
Un plus grand nombre d'événements majeurs (décès, transplant, dispositif d'assistance ventriculaire) sans analyse statistique associée (placébo)	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2022]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la condition	Données médico-administratives (2019-2020) [INSPQ, 2021]	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
Amélioration statistiquement significative de la FEVG (avant l'administration des IgIV)	Insuffisant		ventriculaire. Il existe aussi les formes hypertrophique et restrictive [Suboc, 2021].		l'approche serait la même chez les enfants.
5- Cardiomyopathie péripartum					
Amélioration moyenne de la FEV plus grande et statistiquement significative (sans IgIV)	Insuffisant	Absence de recommandations : 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Non examinées	La cardiomyopathie gravidique primitive est une forme idiopathique potentiellement fatale de cardiomyopathie dilatée qui se développe au cours du dernier mois de la grossesse ou jusqu'à cinq mois après l'accouchement ¹² .	Aucune donnée pour cette indication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon la perspective clinique des membres du comité, les IgIV ne constituent généralement pas une option thérapeutique dans le cas de la cardiomyopathie péripartum. ▪ L'étude clinique disponible apparaît anecdotique et n'est pas suffisante pour modifier la pratique courante. ▪ Les IgIV ne sont donc pas recommandées pour cette indication.
6- Myocardite					
Réduction statistiquement significative de la probabilité de décès à l'hôpital chez les adultes atteints de myocardite fulminante (sans IgIV)	Modéré	Non recommandées : 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Myocardite chez l'enfant : condition pour laquelle l'usage des IgIV n'est pas appuyé 4- Peut présenter des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017]. 5- Probablement non conseillées [Brissaud <i>et al.</i> , 2016] 6- Non recommandées de routine pour traiter la myocardite chez l'enfant [Kantor <i>et al.</i> , 2013]	La myocardite est une inflammation du myocarde causée par une infection, une maladie inflammatoire ou une toxine. La myocardite fulminante est définie par l'apparition soudaine d'une inflammation sévère du myocarde qui mène à une nécrose des myocytes, de l'œdème et un choc cardiogénique. Selon la perspective des parties prenantes, la	Administration de 58 g d'IgIV chez moins de 5 personnes pour traiter une myocardite.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon la perspective clinique des membres du comité consultatif, il est vrai que les IgIV ne sont généralement pas recommandées pour le traitement de la myocardite. Toutefois, lorsque la myocardite est fulminante, ils ont observé en pratique des avantages à l'administration des IgIV. Ces observations correspondent à celles des études cliniques retenues. ▪ Étant donné les caractéristiques particulières de la myocardite fulminante et l'expérience clinique des membres du comité consultatif et malgré le peu de preuves
Une probabilité de survie plus grande, mais non statistiquement significative chez les enfants atteints de myocardite (sans IgIV)	Modéré				
Une probabilité de décès à l'hôpital plus faible, mais non statistiquement significative ou aucune différence statistiquement significative du taux de décès à l'hôpital chez les enfants atteints de myocardite (placébo ou	Modéré				

¹² Orphanet. Mycardiopathie gravidique primitive [site Web]. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=563.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2022]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la condition	Données médico-administratives (2019-2020) [INSPQ, 2021]	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
sans IgIV)			myocardite fulminante se caractérise généralement par la présence d'un syndrome viral de moins de 2 semaines d'évolution avec choc cardiogénique dû à une myocardite aiguë où sont objectivées une élévation significative des troponines et une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 %.		<p>disponibles, il apparaît adéquat d'envisager les IgIV pour le traitement de la myocardite fulminante après avoir consulté un cardiologue. Afin d'éviter un usage inadéquat, il semble pertinent de mettre les myocardites non fulminantes dans la catégorie des IgIV non recommandées.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les enfants, le diagnostic définitif du type de myocardite est plus difficile à établir, puisque des biopsies sont rarement faites et que les cas doivent généralement être traités en urgence selon l'expérience clinique des membres du comité. ▪ Les conditions d'usage qui avaient été discutées pour les cas de cardiomyopathie virale semblent adéquates et conformes à la pratique clinique pour les myocardites non virales. ▪ Ainsi, la recommandation suivante est formulée : les IgIV sont envisageables en option de traitement pour traiter la myocardite chez l'enfant pour les enfants atteints de myocardite aiguë sévère et en présence d'une fraction d'éjection abaissée ou d'une dysfonction cardiaque significative. Un cardiologue-pédiatre devrait être consulté pour confirmer la pertinence de prescrire des IgIV.
Une différence moyenne de FEVG positive et statistiquement significative chez les enfants atteints de myocardite (placébo ou sans IgIV)	Faible				
Un séjour aux soins intensifs plus court, mais non statistiquement significatif chez les enfants atteints de myocardite (sans IgIV)	Insuffisant				
Un taux d'événements majeurs plus faible et statistiquement significatif chez les enfants atteints de myocardite (corticostéroïdes)	Modéré				
Taux de survie supérieur et statistiquement significatif ou non statistiquement significatif chez les enfants atteints de myocardite fulminante (sans IgIV)	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2022]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la condition	Données médico-administratives (2019-2020) [INSPQ, 2021]	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
7- Hémochromatose néonatale					
Taux de mortalité significativement plus faible (grossesses précédentes non traitées)	Faible	Recommandées : 1- Recommandées 2- Non examinées 3- Hémochromatose néonatale : condition pour laquelle les IgIV ont un rôle thérapeutique établi	L'hémochromatose néonatale se caractérise par une surcharge en fer apparaissant à la naissance. Elle se distingue complètement de l'hémochromatose adulte dont elle ne partage pas la nature moléculaire ¹³	Administration de 1 795 g d'IgIV chez moins de 5 personnes pour hémochromatose néonatale allo-immune.	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité consultatif soulignent qu'il est peu probable que des preuves de plus grande qualité méthodologique deviennent disponibles étant donné la rareté de la maladie. Selon le peu de données disponibles, les recommandations de bonnes pratiques cliniques et la perspective des membres du comité, les IgIV sont recommandées pour prévenir l'hémochromatose néonatale chez les femmes qui ont déjà eu une grossesse affectée.
Taux de naissances vivantes non affectées significativement plus élevé (sans IgIV)	Faible				
Proportion de fœtus avec un retard de croissance intra-utérin plus petit sans analyse statistique associée (sans IgIV)	Insuffisant				
8- Hypogammaglobulinémie associée à la plasmaphérèse					
Concentration d'IgG plus grande et statistiquement significative 24 h après les IgIV (sans IgIV)	Insuffisant	Recommandées en situation exceptionnelle : 1- Recommandées pour prévenir les infections récurrentes ou sévères chez les personnes qui ont une histoire d'infections. Non recommandées en tant que remplacement de routine des Ig s'il n'y a pas d'infection 2- Recommandées en présence d'infections bactériennes récurrentes ou sévères, IgG < 5 g/L, échec de réponse aux vaccins pneumococciques ou autres polysaccharides 3- Non examinées	S.O.	Administration de 10 870 g d'IgIV à 33 personnes pour une déficience en Ig non précisée.	<ul style="list-style-type: none"> À défaut de données probantes sur l'efficacité des Ig ou de recommandation de pratique clinique spécifique pour l'hypogammaglobulinémie associée à la plasmaphérèse, les membres du comité consultatif proposent de se baser sur les recommandations émises pour les autres cas d'hypogammaglobulinémie. Le fait que les personnes en plasmaphérèse reçoivent généralement des traitements rapprochés, jusqu'à plusieurs fois par semaine, préoccupe les

¹³ Orphanet. Hémochromatose néonatale [site Web]. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=446.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2022]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la condition	Données médico-administratives (2019-2020) [INSPQ, 2021]	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
					<p>membres du comité. Les IgIV administrées seront rapidement retirées au prochain traitement de plasmaphérèse.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon l'expérience clinique des membres du comité, l'indication principale pour remplacer les Ig éliminées lors de la plasmaphérèse serait la présence d'infections sévères, inhabituelles ou récidivantes. Cela devrait être accompagné d'une hypogammaglobulinémie sévère et d'une immunosuppression importante. ▪ Puisque les IgSC sont distribuées plus lentement à l'échelle systémique, il serait approprié de favoriser leur usage pour limiter l'impact de la plasmaphérèse sur le remplacement des Ig.
9- Syndrome de fuite capillaire systémique					
Taux de survie significativement plus élevé (sans IgIV)	Faible	Recommandées ou en situation exceptionnelle : 1- Recommandées 2- Non examinées 3- Recommandées en situation exceptionnelle	Le syndrome de fuite capillaire systémique est une maladie systémique sévère causée par une augmentation de la perméabilité capillaire, et caractérisée par des épisodes d'hypotension, d'œdème et d'hypovolémie ¹⁴ .	Administration de 2 240 g d'IgIV chez moins de 5 personnes pour traiter un syndrome de fuite capillaire.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les membres du comité soulignent que le syndrome de fuite capillaire systémique est très rare et qu'il faut plusieurs mois pour arriver à un diagnostic définitif. C'est pourquoi un immunologue devrait être consulté avant d'administrer des Ig pour s'assurer qu'elles ne sont pas données pour des événements de fuite capillaire secondaire à d'autres conditions. ▪ Le peu de données disponibles, les recommandations de bonne pratique clinique et l'expérience
Taux de récurrence des crises significativement plus bas (sans IgIV)	Faible				
Fréquence annuelle des crises significativement plus faible (avant le traitement avec IgIV)	Insuffisant				

¹⁴ Orphanet. Syndrome de fuite capillaire systémique [site Web]. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=188.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2022]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la condition	Données médico-administratives (2019-2020) [INSPQ, 2021]	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
					clinique des membres du comité s'unissent pour recommander les IgIV pour prévenir la récurrence de crises chez les personnes atteintes du syndrome de fuite capillaire. Toutefois, les données sont insuffisantes pour émettre des recommandations pour traiter une crise aiguë de la maladie.

S.O. : sans objet.

Tableau D-2 Synthèse des recommandations des guides de pratique clinique, de l'information provenant des monographies, des données contextuelles et de la perspective des cliniciens concernant les modalités d'usage des IgIV ou des IgSC

Données de bonnes pratiques cliniques et des monographies		Données contextuelles et de la perspective des cliniciens
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
Généralité		
1-, 2-, 3- Non disponible	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité estiment que les trois phrases de la partie généralité sont importantes et doivent être conservées.
Amorce d'un traitement par IgIV		
<p>1- : La décision d'utiliser des Ig devrait être prise en consultation avec un médecin qui a une expertise reconnue en immunodéficience pour l'hypogammaglobulinémie secondaire à une maladie ou une thérapie médicale</p> <p>2- Non disponible</p> <p>3- : Un diagnostic doit être fait par un médecin pour l'hémochromatose néonatale et par un immunologiste, un médecin généraliste, un intensiviste ou un urgentologue pour le syndrome de fuite capillaire systémique.</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> Selon leur expérience clinique, les membres du comité consultatif suggèrent de conserver la section « avant l'amorce d'un traitement par IgIV ou IgSC ».
Dose et fréquence d'administration des IgIV		
<p>Hémochromatose néonatale</p> <p>1 – 1 g/kg (maximum de 60 g par semaine) pour les mères à risque d'hémochromatose néonatale aux semaines de grossesse 14 et 16, puis toutes les semaines de la 18^e semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement. La dose est ajustée avec le poids corporel avant la grossesse et demeure inchangée durant toute la grossesse.</p> <p>2- Non disponible</p> <p>3- 1 g/kg (pour un poids maximal de 100 kg) par semaine de la 18^e semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement. L'objectif devrait être d'utiliser la plus petite dose possible pour atteindre l'objectif clinique recherché.</p> <p>Hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse</p> <p>1- 0,4 à 0,6 g/kg ajusté au poids corporel toutes les 4 semaines pour les IgIV ou 0,1 à 0,5 g/kg ajusté au poids corporel toutes les semaines. La dose est ajustée pour obtenir un niveau d'IgG qui atteint au moins la limite inférieure de l'intervalle de</p>	<p>Hypogammaglobulinémie secondaire</p> <p>Pour les IgIV : Privigen, Panzyga® – 0,2 à 0,8 g/kg, administrée aux 3 ou 4 semaines jusqu'à obtention d'une concentration d'IgG d'au moins 5 g/L et des réponses cliniques souhaitées. Gammagard liquid – dose de départ de 0,4 à 0,8 g/kg et dose d'entretien de 0,2 à 0,8 g/kg, renouvelée toutes les 2 ou 4 semaines pour obtenir un niveau minimal d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l). Gamunex, IGIVnex® – 0,1 à 0,6 g/kg renouvelée toutes les 3 à 4 semaines afin que les taux sériques minimaux d'IgG soient d'au moins 5 g/l).</p> <p>Pour les IgSC : Cutaquig® – 0,1 à 0,2 g/kg dose hebdomadaire; Cuvitru – 0,2 à 0,5 g/kg qui peut être fractionnée en dose quotidienne maximale de 0,1 à 0,15 g/kg échelonné sur plusieurs jours pour les</p>	<p>Fausse couches répétées</p> <ul style="list-style-type: none"> Selon leur expérience clinique, les membres du comité consultatif mentionnent que les doses d'IgIV généralement administrées dans les cas de fausses couches répétées sont de 0,4 à 0,6 g/kg aux 3 mois pour un maximum de 6 mois avant la grossesse et, une fois la grossesse établie, de 0,4 à 0,6 g/kg par mois jusqu'à la 20^e semaine de grossesse. La dose est ajustée selon le poids corporel avant la grossesse et maintenue tout au long de celle-ci. Toujours selon l'expérience des membres du comité, des IgSC pourraient aussi être administrées au lieu des IgIV. Les doses d'IgSC seraient alors de 0,1 à 0,2 g/kg par semaine (ajustées pour obtenir une dose environ 10 % supérieure à la dose équivalente d'IgIV) pour un maximum de 6 mois avant la grossesse et jusqu'à la 20^e semaine de grossesse lorsque celle-ci est confirmée.

Données de bonnes pratiques cliniques et des monographies		Données contextuelles et de la perspective des cliniciens
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
<p>référence spécifique à l'âge ou au besoin pour obtenir l'efficacité clinique recherchée. Une dose supplémentaire de 0,4 g/kg de poids corporel ajusté peut être donnée le premier mois si les niveaux d'IgG sont nettement réduits.</p> <p>2- 0,4 g/kg par mois modifié pour atteindre un niveau d'IgG d'au moins la limite inférieure de l'intervalle de référence spécifique à l'âge.</p> <p>3- Non disponible</p> <p>Syndrome de fuite capillaire systémique</p> <p>1- 1 à 2 g/kg de poids corporel ajusté divisé en 2 à 5 jours (maximum 1 g/kg par jour) toutes les 4 semaines. Une fois la condition du patient stabilisée, considérer de titrer la dose ou l'intervalle à la plus petite dose nécessaire pour maintenir l'efficacité clinique.</p> <p>2- Non disponible</p> <p>3- Induction : 1 à 2 g/kg en dose unique ou divisée. Maintenance : 0,4 à 2 g/kg par mois. L'objectif devrait être d'utiliser la plus faible dose possible pour obtenir le résultat clinique approprié pour chaque patient.</p>	<p>adultes et les enfants de plus de 2 ans. Après le maintien de la concentration IgG souhaitée, les doses d'entretien sont administrées à intervalles répétés jusqu'à l'obtention d'une dose mensuelle cumulative de 0,3 à 1 g/kg). Hizentra[®] – 0,1 à 0,2 g/kg dose hebdomadaire (dose mensuelle totale 0,4 à 0,8 g/kg)).</p>	<p>Échecs d'implantation répétés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'expérience clinique des membres du comité permet de recommander une dose unique de 0,4 à 0,6 g/kg administrée 3 à 5 jours avant le transfert d'embryon. Ils soulignent également que, dans les cas où les échecs d'implantation sont accompagnés de fausses couches répétées, les doses administrées pour cette condition pourraient ensuite être données. <p>Myocardite fulminante</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour cette indication, les doses déterminées dans le GUO sur l'infectiologie s'appliquent soit 2 g/kg répartis sur 2 jours pour les enfants ou sur 2 à 5 jours pour les adultes. <p>Hémochromatose néonatale</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'expérience clinique des membres du comité et les recommandations du GPC canadien permettent de recommander l'administration de 1 g/kg les semaines de grossesse 14 et 16, puis chaque semaine de la 18^e semaine de grossesse jusqu'à la fin de celle-ci. <p>Syndrome de fuite capillaire systémique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon les GPC retenus et l'expérience clinique des membres du comité consultatif, une dose d'IgIV de 1 à 2 g/kg divisée durant 2 à 5 jours est recommandée en tant que dose de départ. Une dose d'entretien entre 0,4 et 2 g/kg d'IgIV toutes les 4 semaines ou de 0,1 à 0,2 g/kg d'IgSC par semaine est ensuite administrée. <p>Hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérese</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Étant donné l'absence de recommandation spécifique au contexte de la plasmaphérese, à la variété des situations individuelles possibles concernant la fréquence des plasmaphéreses, les raisons pour lesquelles les immunoglobulines sont administrées, les traitements concomitants, les valeurs de bilan sanguin, les membres du comité consultatif jugent préférable d'ajuster les doses d'Ig au cas par cas après la consultation d'un immunologue. ▪ Les membres du comité soulignent que, selon leur perspective clinique, il serait préférable d'administrer les Ig

Données de bonnes pratiques cliniques et des monographies		Données contextuelles et de la perspective des cliniciens
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>par voie sous-cutanée pour cette indication lorsque c'est possible. Cette réflexion s'appuie sur les propriétés des IgSC qui se diffusent dans tout le système plus lentement et devraient donc logiquement être moins rapidement éliminées dans le cas de plasmaphérèses rapprochées. Les membres du comité consultatif citent un document récent de l'American Academy of Allergy Asthma & Immunology [Otani <i>et al.</i>, 2022] où il est proposé que les IgSC pourraient être préférables pour les conditions qui impliquent une perte de protéines. D'après les membres du comité, un parallèle imparfait pourrait être fait entre l'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérese et une condition de perte protéique qui permettrait de penser que les IgSC pourraient être préférables.</p>
<p>Autres considérations posologiques : 1- Le poids ajusté devrait être employé, sauf avis contraire, pour calculer la dose à administrer à un patient obèse ou en surpoids. 2- Pour les patients dont l'indice de masse corporelle est $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal, les prescripteurs devraient envisager l'usage du poids corporel ajusté pour le calcul de la dose d'IgIV. 3- Bien qu'il existe certaines données à l'appui de l'usage de doses basées sur le poids maigre, des recherches supplémentaires sont nécessaires à cet égard.</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'usage du poids idéal est prévu sur les formulaires d'ordonnance des IgIV. ▪ Contrairement aux GUO précédents, les membres du comité consultatif soulignent que la pratique québécoise tend maintenant vers l'usage du calculateur de dose pour tous les adultes et pas seulement pour les personnes obèses ou en surpoids. Il est donc proposé d'inscrire : « Le calculateur de dose devrait être utilisé pour le calcul des doses chez les adultes dont la taille est supérieure à 1,52 m (5 pieds) et dont le poids n'est pas inférieur au poids idéal. » ▪ De plus, il serait important de préciser que le calculateur doit être utilisé avec le poids pré-grossesse pour les indications chez les femmes enceintes. Il ne doit pas être utilisé avec le poids de grossesse chez les femmes enceintes. La note suivante est donc ajoutée : « Pour les femmes enceintes ou qui prévoient l'être, le calculateur doit toujours être utilisé avec le poids pré-grossesse pour l'ajustement de la dose. »
Suivi du traitement par IgIV		
<p>Type de professionnel qui fait le suivi : 1 - Une évaluation par un médecin spécialisé en troubles immunodéficients pour l'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérese.</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comme pour les autres GUO de la série, les membres du comité confirment que le suivi devrait être fait par un médecin spécialiste. La phrase suivante sera donc conservée :

Données de bonnes pratiques cliniques et des monographies		Données contextuelles et de la perspective des cliniciens
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
2 - Non disponible 3 - Une évaluation par un médecin généraliste ou un immunologiste pour le syndrome de fuite capillaire systémique.		« une évaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité du traitement devrait être réalisée par un médecin spécialiste ».
<p>Fréquence d'évaluation :</p> <p>1 - Les mesures devraient être évaluées pas plus de 6 mois après le début du traitement et au moins annuellement par la suite pour l'hypogammaglobulinémie secondaire et le syndrome de fuite capillaire systémique.</p> <p>2 - Les paramètres d'évaluation devraient inclure le nombre d'infections et de jours à l'hôpital avant le traitement et tous les 6 mois pour l'hypogammaglobulinémie secondaire.</p> <p>3 - Une évaluation des avantages cliniques devrait être effectuée au cours des 6 mois puis annuellement pour le syndrome de fuite capillaire systémique.</p>		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dans les cas où le traitement est ponctuel, il n'y a pas de fréquence d'évaluation et les membres du comité optent pour formuler la recommandation de suivi comme suit pour les indications qui demandent plusieurs administrations : <ul style="list-style-type: none"> « Après l'amorce du traitement, pour les personnes requérant un traitement durant plusieurs semaines ou un traitement d'entretien par IgIV ou IgSC : <ul style="list-style-type: none"> - une évaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité du traitement devrait être réalisée par un médecin spécialiste; - la fréquence de cette évaluation devrait être déterminée par l'état clinique de la personne traitée : <ul style="list-style-type: none"> ○ dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse et du syndrome de fuite capillaire systémique, une première évaluation devrait être réalisée au plus tard 6 mois après l'amorce du traitement, pour ensuite tous les 6 à 12 mois; ○ dans les cas de fausses couches répétées inexpliquées, une évaluation devrait être réalisée au moins tous les 3 mois; ○ chez la femme enceinte : une évaluation devrait être réalisée lors des suivis usuels de la grossesse. »

Données de bonnes pratiques cliniques et des monographies		Données contextuelles et de la perspective des cliniciens
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
<p>Critères d'évaluation :</p> <p>1 - Des mesures objectives de l'efficacité devraient être établies dès le début du traitement.</p> <p>2 - Une réduction du nombre d'infections et de jours passés à l'hôpital pour l'hypogammaglobulinémie secondaire.</p> <p>3 - L'évaluation n'est pas obligatoire pour cette indication [hémochromatose néonatale], mais le résultat de la grossesse et l'état de santé du nouveau-né pourraient être des critères d'évaluation utiles de l'efficacité du traitement. Pour le syndrome de fuite capillaire systémique, la réduction des symptômes liés au syndrome, y compris l'œdème et l'hypotension après le traitement par Ig comparativement à avant et une réduction du nombre d'épisodes qui nécessitent une hospitalisation comparativement à avant le traitement, devrait être évaluée lors de la révision de l'approbation du départ. Pour maintenir l'autorisation d'usage, une amélioration encore plus grande ou une stabilisation du nombre d'épisodes qui demandent une hospitalisation comparativement à la période de révision précédente devrait être faite et une tentative de sevrage des Ig sera planifiée pour les personnes stables cliniquement pour identifier celles qui sont en rémission, ou les raisons pour lesquelles un sevrage n'est pas planifié sont données.</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité jugent approprié d'inscrire : « une évaluation de la tolérance au traitement et de son efficacité devrait être réalisée par un médecin spécialiste » et « la fréquence de cette évaluation devrait être déterminée par l'état clinique de la personne traitée »
Arrêt d'un traitement par IgIV		
<p>1 : Si l'efficacité clinique n'est pas obtenue, les IgIV devraient être arrêtées pour l'hypogammaglobulinémie secondaire et le syndrome de fuite capillaire.</p> <p>2-, 3- : Non disponible</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> Pour les indications en fertilité et l'hémochromatose néonatale, puisque les IgIV sont administrées seulement avant ou durant la grossesse, aucun critère d'arrêt n'est requis. La même chose est vraie pour la myocardite où le traitement est ponctuel. Pour les autres indications, le suivi et la décision d'arrêter seront pris au cas par cas. Les membres du comité sont d'accord pour inclure la phrase suivante : « Si aucun bénéfice n'est observé lors de la réévaluation médicale concernant l'état clinique de la personne traitée, le traitement devrait être arrêté, et un autre traitement envisagé ».

Données de bonnes pratiques cliniques et des monographies		Données contextuelles et de la perspective des cliniciens
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
Contre-indications communes		
1-, 2-, 3- : Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit ▪ Antécédents de réaction anaphylactique ou de réactions systémiques graves associées à l'administration d'Ig humaines ▪ Déficit sélectif en IgA (IgA sériques < 0,05 g/L) avec présence d'anticorps anti-IgA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en hématologie, en immunologie, en dermatologie et en rhumatologie, en infectiologie et en transplantation d'organes solides. Les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi aux domaines de la fertilité, de la cardiologie et autres indications.
Précautions principales communes aux IgIV		
1-, 2-, 3- : Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avant la perfusion : s'assurer que les patients sont correctement hydratés et qu'ils ne présentent pas d'hypovolémie ▪ Pendant la perfusion : surveiller les signes vitaux ▪ Patients à risque de développer une dysfonction rénale ou exposés à l'insuffisance rénale aiguë : administrer les IgIV à la vitesse de perfusion la plus lente possible et à la concentration minimale disponible ▪ Vérification périodique de la fonction rénale et du débit urinaire, particulièrement quand le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru ▪ Explorations de la fonction rénale : avant la première perfusion et à intervalles appropriés par la suite ▪ Détérioration de la fonction rénale : l'arrêt de l'utilisation des IgIV doit être envisagé ▪ Thrombose : faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événements thromboemboliques. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en hématologie, en immunologie, en dermatologie et en rhumatologie, en infectiologie et en transplantation d'organes solides. Les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi aux domaines de la fertilité, de la cardiologie et autres indications.

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

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

