


Usage optimal des immunoglobulines en neurologie

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



Usage optimal des immunoglobulines en neurologie

Rédigé par
Gaëlle Gernigon, Hélène Guay et
Marie-Claude Breton

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



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

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteures

Gaëlle Gernigon, Pharm. D. (mai 2016 à mars 2017)

Hélène Guay, Ph. D. (mai 2016 à mars 2017)

Marie-Claude Breton, Ph. D. (mai 2016 à mars 2017)

Collaborateurs

David Godin, M. Sc. (mai à septembre 2016)

Ann Lévesque, Ph. D. (septembre et octobre 2016)

Jolianne Renaud, M. Sc. (avril 2015 à avril 2016)

Annie Tessier, Ph. D. (avril 2015 à avril 2016)

Coordination scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D. (mai 2016 à mars 2017)

Transfert de connaissances

Mélanie Samson, Ph. D.

Direction scientifique

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Recherche d'information scientifique

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

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Équipe éditoriale

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550- 78422-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage optimal des immunoglobulines en neurologie. Rapport rédigé par Gaëlle Gernigon, Hélène Guay et Marie-Claude Breton. Québec, Qc : INESSS; 64p.

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

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes employés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

Dr Colin Chalk, neurologue, CUSM, Hôpital général de Montréal, professeur agrégé au Département de neurologie et de neurochirurgie de l'Université McGill

D^{re} Annie Dionne, neurologue, CHU de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^{re} Heather Hume, pédiatre, hématologue et oncologue, CHU Sainte-Justine, professeure titulaire de clinique au Département de pédiatrie de l'Université de Montréal

Autres contributions

D^{re} Rosie Scuccimarri, pédiatre rhumatologue, CUSM, Hôpital de Montréal pour enfants, professeure associée au Département de pédiatrie de l'Université McGill

Comité de suivi

M^{me} Sandie Briand, représentante de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

D^r Patrick Labbé, représentant du Comité de médecine transfusionnelle du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

M. Jean Lapierre, représentant d'Héma-Québec

M^{me} Martine Maillé, représentante de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

D^r Rami Massie, représentant de l'Association des neurologues du Québec

D^r Ernest Prigent, représentant du Collège des médecins du Québec

D^r Benjamin Rioux-Massé, représentant des hématologues responsables de banques de sang et de l'Association des médecins hématologues et oncologues du Québec

M^{me} Marie-Hélène Bolduc, représentante de Dystrophie musculaire Canada, division du Québec, et de l'Association des patients atteints de maladies auto-immunes neuromusculaires au Québec

M^{me} Andréanne Trottier, représentante du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

Comité consultatif

M^{me} Chanphalla Lim, infirmière clinicienne, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Hôtel-Dieu de Montréal

M^{me} Louise Desrochers, patiente

D^{re} Sylvie Gosselin, neurologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont

D^r Yves Lapointe, hématologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Hôpital Notre-Dame

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

D^{re} Geneviève Matte, neurologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Hôpital Notre-Dame

D^{re} Amélie Nadeau, neuropédiatre, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont

M^{me} Marie-Claude Trudel, professeure agrégée, Hautes études commerciales, Université de Montréal

D^r Yves Troyanov, rhumatologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteures de cet avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis. Les membres du comité consultatif et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^{re} Annie Dionne : participation aux travaux d'un comité consultatif pour Serono et Novartis; financement d'une formation par la compagnie Genzyme; investigatrice principale de plusieurs protocoles de recherche des compagnies Cytokinetics, Teva, Novartis, Biogen et Grifols; co-investigatrice d'une étude de Pharnext et Roche.

M^{me} Chanphalla Lim : versement d'honoraires dans le cadre d'un prêt de service, par la compagnie CSL Behring.

D^{re} Geneviève Matte : financement ou allocation pour un voyage, de la part de Genzyme; financement, versement d'honoraires de compensation significatifs pour quel que motif que ce soit par Grifols et CSL Behring; rémunération pour des conférences, de la part de Genzyme, Biogen et Allergan; financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche par GlaxoSmithKline, Cytokinetics, Biogen Idec et Grifols.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

EN BREF.....	I
RÉSUMÉ	II
SUMMARY.....	XII
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	XII
INTRODUCTION.....	1
1 QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTIONS CLÉS DE RECHERCHE	3
1.1 Question décisionnelle	3
1.2 Questions clés de recherche	3
2 MÉTHODOLOGIE.....	6
2.1 Données issues de la littérature scientifique et de guides de bonne pratique clinique	9
2.1.1 Revues systématiques de la littérature sur l'efficacité, l'innocuité et les modalités d'usage des Ig	9
2.1.2 Revue narrative de la littérature sur les caractéristiques principales des indications ciblées	10
2.2 Données contextuelles et expérientielles	10
2.2.1 Aspects médico-administratifs.....	10
2.2.2 Aspects organisationnel et administratif	10
2.2.3 Consultations auprès des parties prenantes.....	10
2.2.4 Consultation auprès d'informateurs clés.....	11
2.2.5 Méthode d'analyse et synthèse des données.....	11
2.3 Processus d'appréciation de la preuve scientifique.....	11
2.4 Processus de formulation des recommandations.....	12
2.5 Validation par les pairs	13
3 RÉSULTATS.....	14
3.1 Revues systématiques de la littérature sur l'efficacité, l'innocuité et les modalités d'usage des Ig.....	14
3.1.1 Description des documents retenus	14
3.1.2 Efficacité et innocuité des IgIV	14
3.1.2.1 Efficacité	14
3.1.2.2 Innocuité.....	15
3.1.3 Efficacité et innocuité des IgSC	16
3.1.3.1 Efficacité	16
3.1.3.2 Innocuité.....	16
3.1.4 Modalités d'usage.....	16

3.1.4.1	Recommandations des guides de pratique clinique.....	16
3.1.4.2	Doses et fréquence d'administration	17
3.1.4.3	Contre-indications et précautions	18
3.1.4.4	Durée du traitement.....	18
3.1.4.5	Amorce, suivi et arrêt du traitement.....	18
3.2	Revue narrative de la littérature sur les caractéristiques principales des indications ciblées...	19
3.3	Aspects contextuels et expérientiels.....	19
3.3.1	Données sur l'usage des Ig.....	19
3.3.2	Aspects organisationnels et administratifs	19
3.3.2.1	Organisation du système québécois du sang	19
3.3.2.2	Encadrement de la pratique transfusionnelle	20
3.3.2.3	Statut des préparations d'Ig	21
3.3.3	Consultations auprès de parties prenantes	21
3.3.3.1	Consultations auprès du comité consultatif.....	21
3.3.3.2	Consultations auprès du comité de suivi.....	22
3.3.3.3	Consultation auprès du comité de gouvernance.....	22
DISCUSSION	37
Bilan des principaux constats.....		37
Implications pour le système de santé et implications pour la recherche		38
Forces et limites de l'évaluation		40
RECOMMANDATIONS.....		41
RECOMMANDATIONS CLINIQUES.....		42
RECOMMANDATIONS DE MISE EN ŒUVRE.....		48
RECOMMANDATION SUR L'ÉVALUATION ET LE SUIVI DE L'USAGE DES IG		50
CONCLUSION.....		51
ANNEXE A CADRE CONCEPTUEL DE MOBILISATION DES CONNAISSANCES		53
ANNEXE B MANDAT DU COMITÉ DE SUIVI ET DU COMITÉ CONSULTATIF		54
ANNEXE C CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DES DONNÉES SCIENTIFIQUES		55
ANNEXE D SYNTHÈSE DES DONNEES CONCERNANT L'USAGE DES IGSC		58
ANNEXE E SYNTHÈSE DES DONNÉES CONCERNANT LES MODALITÉS D'USAGE DES IGIV		59
RÉFÉRENCES.....		63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des 25 indications neurologiques (présentées par ordre alphabétique)	5
Tableau 2 : Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique.....	12
Tableau 3 : Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et expérientielles concernant l'usage des IgIV pour les 25 indications retenues.....	23
Tableau C-1. Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques.....	56
Tableau C-2. Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et des recommandations pour la pratique	57
Tableau D-1. Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et expérientielles concernant l'usage des IgSC.....	58
Tableau E-1. Synthèse des recommandations des guides de pratique clinique, des informations provenant des monographies et des données contextuelles et expérientielles concernant les modalités d'usage des IgIV.....	59

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cadre conceptuel de mobilisation de connaissances pour l'élaboration du guide d'usage optimal sur les IgIV en neurologie	7
Figure 2 : Processus de synthèse des données.....	8

EN BREF

Problématique. Les immunoglobulines humaines (Ig) non spécifiques, produits stables extraits du plasma humain, sont très coûteuses. Depuis de nombreuses années, leur volume d'utilisation ne cesse de croître, et ce, majoritairement pour des indications neurologiques. Une pénurie pourrait survenir, d'autant plus que le Québec n'est pas autosuffisant en matière de production d'Ig. Le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) considère qu'il n'existe pas de recommandations claires au Québec concernant l'usage optimal des Ig pour la plupart des indications neurologiques.

Contexte. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), à la suggestion du CCNMT, d'élaborer des recommandations visant à favoriser l'usage optimal des Ig en neurologie au Québec.

Réalisation du mandat. Dans le cadre des travaux entrepris dans le chantier de la pertinence clinique, l'INESSS a adopté une approche collaborative, la mobilisation des connaissances, qui a permis d'intégrer les données scientifiques, contextuelles et expérientielles afin d'élaborer des recommandations cliniques relatives à l'usage des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en neurologie sous la forme d'un guide d'usage optimal (GUO).

Finalité des travaux. L'INESSS vise à orienter et à soutenir la pratique des professionnels de la santé et à les outiller en vue d'optimiser l'usage des Ig en neurologie et d'en assurer un emploi efficient auprès de la population cible.

Appropriation des recommandations cliniques de l'INESSS. Une stratégie d'implantation devra être établie et mise en œuvre de façon concertée par les autorités gouvernementales, Héma-Québec, les établissements de santé et la communauté médicale. De plus, le succès de cette stratégie dépendra de la mise en place d'outils administratifs, notamment des ordonnances électroniques, et d'un mécanisme d'approbation ainsi que d'un système visant à recueillir des renseignements sur l'usage des Ig, qui impliquera la production régulière de rapports.

RÉSUMÉ

Introduction

Les immunoglobulines humaines (Ig) non spécifiques sont des produits stables extraits du plasma humain. Leur coût est élevé, leur approvisionnement variable et leur usage au Québec est en constante augmentation depuis de nombreuses années, majoritairement pour des indications neurologiques. À cette problématique s'est ajoutée une préoccupation du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) du Québec qui a souligné un manque de recommandations concernant l'usage des Ig pour la plupart des indications neurologiques.

Dans le cadre du chantier de la pertinence clinique, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), à la suggestion du CCNMT, a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'élaborer des recommandations cliniques relatives à l'usage des Ig en neurologie, sous la forme d'un guide d'usage optimal (GUO). Au terme de cet avis, l'INESSS a élaboré des recommandations cliniques d'usage optimal des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en neurologie pour 25 indications, des recommandations de mise en œuvre ainsi que des recommandations relatives à leur évaluation et à leur suivi.

Méthodologie

Pour répondre à la demande du MSSS, l'INESSS a adopté une approche collaborative, la mobilisation des connaissances. Cette approche s'appuie sur la triangulation de trois types de données : scientifiques, contextuelles et expérientielles.

Données scientifiques

Revue systématique de la littérature : efficacité, innocuité et modalités d'usage des Ig

Afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des Ig chez des enfants et des adultes atteints d'une des 25 indications neurologiques retenues, l'existence de revues systématiques Cochrane a été recherchée, et une mise à jour de ces revues a été réalisée. Dans le cas où aucune revue systématique Cochrane n'était disponible, des revues systématiques *ad hoc* ont été effectuées à partir des études publiées postérieurement au guide de pratique clinique (GPC) canadien [Feasby *et al.*, 2007]. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada, les avis de Santé Canada et ceux de la Food and Drug Administration (FDA) ainsi que le rapport sur les incidents et accidents transfusionnels publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) ont été consultés pour compléter la recherche portant sur l'innocuité.

Afin de documenter les modalités d'usage des Ig, une recherche de la littérature grise a été effectuée pour repérer les GPC. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada ont aussi été consultées.

La recherche documentaire a été effectuée dans plusieurs bases de données, pour la période entre janvier 2005 et janvier 2017. La sélection des documents a été faite selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux examinateurs. Les données ont ensuite été extraites par un

examineur, et validées par un autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

Revue narrative de la littérature

Afin de déterminer les caractéristiques principales des 25 indications retenues, la littérature scientifique, les GPC, le site *Orphanet* et le site du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) ont été explorés.

Données contextuelles et expérientielles

Aspects médico-administratifs

Le nombre de patients traités et la quantité de grammes d'Ig administrées pour les années 2014-2015 au Québec ont été documentés à l'aide d'un rapport sur l'utilisation des IgIV en neurologie, réalisé par l'INSPQ à partir de l'information extraite de la base de données *Trace Line* (données non publiées).

Aspects organisationnels et administratifs

L'information sur les aspects organisationnels et administratifs relatifs à l'usage des Ig au Québec a été obtenue à partir des documents rédigés par le MSSS, l'INSPQ et Héma-Québec, et elle a été bonifiée par des consultations avec différentes parties prenantes. Le site Web de Santé Canada a été consulté afin de connaître le statut d'homologation des IgIV et des immunoglobulines sous-cutanées (IgSC).

Consultations auprès des parties prenantes

L'élaboration des recommandations a été effectuée en collaboration avec trois groupes de travail : le comité consultatif, le comité de suivi et le comité de gouvernance.

Consultations auprès d'informateurs clés

Les membres de comité consultatif de l'INESSS sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactames ont été consultés afin d'harmoniser la terminologie et d'élaborer la recommandation concernant les antécédents de réactions allergiques aux IgIV. De plus, une pédiatre rhumatologue a été consultée.

De manière générale, l'information sur les données contextuelles et expérientielles a été présentée de façon narrative et synthétisées dans des tableaux.

Processus d'appréciation de la preuve scientifique

Les principaux résultats d'efficacité rapportés dans les études retenues ont été formulés selon un énoncé de preuve scientifique résumé. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué à chaque énoncé de preuve, selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Processus de formulation des recommandations

La triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles 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 25 indications étudiées ont été classées en 4 catégories d'usage :

- IgIV recommandées : indications pour lesquelles l'efficacité a été démontrée avec un niveau de preuve élevé, modéré ou faible et pour lesquelles la triangulation des données a mené à recommander leur usage en première intention.
- IgIV envisageables en option de traitement : indications pour lesquelles l'efficacité est associée à un niveau de preuve faible ou insuffisant, et pour lesquelles la triangulation des données a permis d'envisager leur usage en option de traitement en deuxième intention (échec, intolérance ou contre-indications aux traitements de première intention), ou dans des situations particulières.
- IgIV non recommandées : indications pour lesquelles les données scientifiques et expérientielles suggèrent un manque d'efficacité voire un éventuel effet délétère, ou pour lesquelles la justification physiopathologique est insuffisante.
- Données insuffisantes : indications pour lesquelles la triangulation des données ne permet pas de tirer de conclusions relativement à l'efficacité ou à l'inefficacité des IgIV.

Résultats

Revue systématique sur l'efficacité, l'innocuité et les modalités d'usage

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre de ce projet, l'efficacité, l'innocuité et les modalités d'usage des Ig ont été évaluées pour 25 indications neurologiques. Toutefois, pour deux indications, soit la sclérose en plaques et la myasthénie grave, les études retenues distinguaient différentes situations cliniques ou formes de la maladie. Ainsi, les résultats portent sur un total de 28 indications.

Les IgIV sont apparues efficaces dans des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ou des méta-analyses d'ECRA, selon un niveau de preuve global jugé :

- élevé pour deux indications (polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et syndrome de Guillain-Barré);
- modéré pour une indication (neuropathie motrice multifocale);
- faible pour six indications (dermatomyosite, myasthénie grave [exacerbation ou crise], polymyosite, sclérose en plaques rémittente, syndrome de la personne raide et syndrome myasthénique de Lambert-Eaton).

Par ailleurs, les résultats d'ECRA ou de méta-analyses d'ECRA n'ont pas montré, selon un niveau de preuve global jugé modéré ou faible, que les IgIV étaient plus efficaces que le placebo ou que l'absence d'intervention pour quatre indications (adrénoleucodystrophie, maladie d'Alzheimer, myosite à corps d'inclusion et sclérose en plaques secondaire progressive). Bien qu'il ne soit pas possible de conclure formellement à l'inefficacité des IgIV, on peut toutefois présumer que leur efficacité n'est pas suffisante dans ces situations.

Les données scientifiques ont été jugées insuffisantes pour 14 indications (amyotrophie diabétique, encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), encéphalite auto-immune, encéphalite de Rasmussen, forme chronique de la myasthénie grave, neuromyéélite

optique, neuropathie paranéoplasique, neuropathie paraprotéïnémique IgM, polyneuropathie des soins intensifs, sclérose en plaques progressive primaire, sclérose latérale amyotrophique, syndrome opsomyoclonique, syndrome polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées (POEMS), troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS) et trouble du spectre de l'autisme). En effet, pour ces indications, les données reposent essentiellement sur des séries de cas ou des études de cas, ou sur des ECRA dont les résultats ne permettent pas de formuler une conclusion. Toutefois, parmi ces indications, les résultats des quelques études recensées suggèrent qu'il pourrait y avoir une réponse clinique chez certains patients pour quatre indications (ADEM, encéphalite de Rasmussen, neuromyéélite optique et syndrome opsomyoclonique). À l'inverse, les résultats suggèrent que les IgIV seraient inefficaces pour deux indications (polyneuropathie des soins intensifs et sclérose latérale amyotrophique).

La majorité des réactions transfusionnelles survenant à la suite de l'administration d'IgIV sont habituellement non graves. Des réactions transfusionnelles graves, qui se produisent rarement, ont toutefois été rapportées, telles que des réactions thromboemboliques, des réactions hémolytiques et des oedèmes aigus pulmonaires post-transfusionnels (TACO¹).

Peu de données scientifiques sont disponibles sur les IgSC utilisées en neurologie. Les résultats des revues systématiques de la littérature [INESSS, 2017] permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgSC sont efficaces pour deux indications, soit la PIDC et la neuropathie motrice multifocale, chez des patients préalablement traités par IgIV et répondeurs à celles-ci. Les réactions transfusionnelles aux IgSC rapportées dans les études sont principalement locales et transitoires (érythème, gonflement, douleur, sensibilité au point d'injection, induration cutanée). Aucune réaction grave n'a été observée.

Trois GPC de bonne qualité méthodologique ont été retenus pour documenter les modalités d'usage. Ils proviennent du Canada, de l'Australie et du Royaume-Uni, et ils portent sur les IgIV. Leurs conclusions sur les indications pour lesquelles l'administration des IgIV est recommandée ou non recommandée sont convergentes pour la plupart des indications, avec toutefois des conditions d'usage souvent différentes. Pour le traitement initial, les données provenant des GPC concordent pour recommander une dose totale de 2 g/kg administrée sur 2 à 5 jours. Toutefois, pour le traitement d'entretien, les données sont plus disparates, à la fois à propos des doses à administrer et de la fréquence des traitements, mais les trois GPC recommandent de viser la dose minimale efficace ou de tenter de réduire les doses en augmentant l'intervalle entre deux traitements ou en administrant des doses réduites.

Données contextuelles et expérientielles

Six rencontres ont été tenues avec les experts membres du comité consultatif entre décembre 2015 et novembre 2016. Toute l'information recueillie au cours de ces réunions a été colligée et croisée avec les autres sources de données afin de parvenir aux recommandations cliniques.

¹ TACO est l'acronyme anglais pour *transfusion-associated circulatory overload*.

Les données médico-administratives montrent que, par rapport aux IgSC, l'usage des IgIV en neurologie correspond à plus de 99 % de la quantité totale d'Ig administrée, et que les 4 indications qui font l'objet de la plus importante utilisation d'IgIV sont la PIDC, la myasthénie grave, la dermatomyosite et le syndrome de Guillain-Barré.

Conclusion

Des données probantes sur l'efficacité des IgIV étaient disponibles pour une minorité d'indications. À partir des données scientifiques recensées, la majorité des indications, soit 17 sur 28, sont associées à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant. Ces constats s'expliquent, notamment, par le fait que ces indications sont rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'ECRA avec un effectif suffisant de patients. Ainsi, pour ces 17 indications, les recommandations des GPC et l'avis des experts du comité consultatif ont eu un poids plus important que pour les autres indications dans l'élaboration des recommandations cliniques.

Considérant que les données disponibles portent de façon quasi exclusive sur les IgIV et que l'usage des IgSC est actuellement marginal au Québec, l'INESSS a élaboré un GUO précisément sur les IgIV. Une mention a toutefois été faite à propos des IgSC.

Recommandations cliniques

Indications pour lesquelles les IgIV sont recommandées et conditions d'usage
<p>Myasthénie grave</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont recommandées en cas d'exacerbation sévère, de crise myasthénique ou en préparation à une chirurgie chez les patients dont la maladie est mal contrôlée.
<p>Neuropathie motrice multifocale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont recommandées en première intention.
<p>Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont recommandées en traitement initial de première intention chez les patients dont l'incapacité est modérée ou sévère. • Les IgIV peuvent être considérées en traitement d'entretien, en monothérapie ou en association avec des traitements immunosuppresseurs chez les patients répondeurs aux IgIV.
<p>Syndrome de Guillain-Barré (ou variantes, dont le syndrome de Miller-Fisher)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont recommandées chez les patients qui ont une incapacité modérée ou sévère, ou en cas de progression de la maladie. • Il est préférable d'administrer les IgIV dans les deux premières semaines suivant l'apparition des symptômes. • Un deuxième traitement peut être considéré en cas de rechute.

Indications pour lesquelles les IgIV sont envisageables en option de traitement et conditions d'usage
<p>Dermatomyosite (y inclus la forme juvénile)</p> <ul style="list-style-type: none"> Les IgIV sont envisageables en option de traitement en association avec des traitements immunosuppresseurs, en cas d'échec des traitements de première intention ou pour réduire les doses chroniques élevées de corticostéroïdes. <p><i>Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts, les IgIV peuvent être considérées exceptionnellement en traitement initial de première intention en association avec des traitements immunosuppresseurs, en cas de faiblesse musculaire sévère incluant la dysphagie oropharyngée ou en situation clinique particulière (diagnostic de sclérodémie, vasculite gastro-intestinale et ulcères cutanés).</i></p>
<p>Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)</p> <ul style="list-style-type: none"> Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications aux corticostéroïdes ou en cas d'échec du sevrage des corticostéroïdes.
<p>Encéphalite de Rasmussen</p> <ul style="list-style-type: none"> Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec des antiépileptiques ou de progression du déficit moteur, lorsque la chirurgie est contre-indiquée.
<p>Myasthénie grave</p> <ul style="list-style-type: none"> Les IgIV sont envisageables en option pour le traitement d'entretien en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements de première intention.
<p>Polymyosite (y inclus les myopathies nécrosantes à médiation immunitaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> Les IgIV sont envisageables en option de traitement mais toujours en association avec des traitements immunosuppresseurs, en cas d'échec des traitements de première intention ou pour réduire les doses chroniques élevées de corticostéroïdes. <p><i>Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts, les IgIV peuvent être considérées exceptionnellement en traitement initial de première intention, en association avec des traitements immunosuppresseurs, en cas de faiblesse musculaire sévère incluant la dysphagie oropharyngée ou en situation clinique particulière (diagnostic de sclérodémie, vasculite gastro-intestinale et ulcères cutanés).</i></p>
<p>Sclérose en plaques rémittente</p> <ul style="list-style-type: none"> Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements reconnus, ou en situation particulière comme la grossesse.
<p>Syndrome de la personne raide</p> <ul style="list-style-type: none"> Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec ou de contre-indications aux médicaments GABAergiques.

Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton

- Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.

Syndrome opsomyoclonique

- Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.

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

- Adrénoleucodystrophie
- Maladie d'Alzheimer
- Myosite à corps d'inclusion

Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts, les IgIV peuvent toutefois être considérées pour les patients atteints de myosite à corps d'inclusion avec dysphagie sévère.

- Neuropathie paraprotéïnémique IgM
- Polyneuropathie des soins intensifs
- Syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées)
- Sclérose en plaques primaire progressive ou secondaire progressive
- Sclérose latérale amyotrophique
- Trouble du spectre de l'autisme

Indications pour lesquelles les données disponibles sont insuffisantes pour élaborer une recommandation concernant l'usage des IgIV

- Amyotrophie diabétique
- Encéphalite auto-immune

Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts, les IgIV peuvent être considérées, en monothérapie ou en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs, en cas de suspicion d'encéphalite auto-immune ou lorsque le diagnostic est confirmé.

- Neuromyéélite optique
- Neuropathie paranéoplasique

Les IgIV peuvent être considérées comme adjuvant à d'autres agents thérapeutiques pour certaines formes de neuropathie paranéoplasique (en particulier les neuropathies sensitives pures subaiguës).

- PANDAS (troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques)

Amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV

- Avant l'amorce d'un traitement par IgIV :
 - ✓ un diagnostic devrait être confirmé par un médecin spécialiste;
 - ✓ le consentement libre et éclairé du patient devra avoir été obtenu et inscrit à son dossier médical.
- Après l'amorce, pour les patients requérant un traitement d'entretien par IgIV :
 - ✓ 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 du patient :
 - initialement, elle devrait être faite au minimum tous les 3 mois;
 - lorsque les patients sont stabilisés, une évaluation tous les 6 à 12 mois est requise.
- La capacité fonctionnelle et la réponse clinique devraient être mesurées pour objectiver l'efficacité du traitement. L'utilisation d'échelles validées par pathologie est encouragée lorsqu'elles existent.
- Si aucun bénéfice n'est observé concernant l'état clinique des patients après 3 à 6 mois, le traitement devrait être arrêté, et un autre traitement envisagé.

Dose et fréquence d'administration des IgIV

- En traitement initial des adultes et des enfants, la dose d'IgIV recommandée est de 2 g/kg* administrée sur 2 à 5 jours.
- En traitement d'entretien des adultes et des enfants, la dose d'IgIV recommandée est de 0,4 à 1 g/kg* administrée aux 2 à 6 semaines ou en cas de rechute. Il est recommandé d'essayer d'espacer les traitements ou de réduire la dose par traitement en fonction de la réponse clinique individuelle.

**Correspond au poids réel. L'utilisation du poids ajusté peut être envisagée chez les adultes cliniquement obèses.*

Réactions transfusionnelles liées aux IgIV

- Les réactions transfusionnelles les plus fréquemment observées à la suite de l'administration d'IgIV ne sont généralement pas graves. Il s'agit de : céphalée post-IgIV,

réaction fébrile non hémolytique, frissons, éruption cutanée, réaction allergique mineure, asthénie, nausée, vomissements, symptômes de type grippal, douleur atypique (liste non exhaustive).

- Des réactions transfusionnelles graves, mais habituellement rares, ont toutefois été rapportées. Il s'agit de : réaction allergique majeure, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI¹), oedème aigu pulmonaire post-transfusionnel (TACO²) ou insuffisance rénale aiguë (liste non exhaustive).
- Les réactions transfusionnelles graves et non graves (en particulier celles entraînant un changement dans la dose, la fréquence ou le type d'IgIV administrée) doivent être déclarées à la banque de sang sur le formulaire AH-520.

1. TRALI est l'acronyme anglais pour *Transfusion-Related Acute Lung Injury*.
2. TACO est l'acronyme anglais pour *Transfusion-Associated Circulatory Overload*.

Précautions principales des IgIV

- L'hémolyse associée à l'administration d'IgIV est plus fréquente chez les patients des groupes sanguins A, B ou AB, qui reçoivent une dose totale élevée d'IgIV ($\geq 2\text{g/kg}$) et chez ceux qui ont un état inflammatoire sous-jacent. Il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'hémolyse tels que fièvre, frissons et urine foncée, et, s'ils apparaissent, de procéder aux analyses de laboratoire appropriées.
- La formation de thrombose peut survenir chez des patients 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 quand le risque d'insuffisance rénale aiguë semble accru, et d'envisager l'arrêt des IgIV en cas de détérioration de la fonction rénale.

Contre-indications relatives des IgIV

- L'allergie connue à l'un des composants du produit.
- L'antécédent de réaction allergique sévère aux Ig, immédiate de type anaphylactique ou retardée.

Usage d'Ig par voie sous-cutanée (IgSC)

- Les IgSC peuvent être considérées en remplacement des IgIV, chez les patients atteints de PIDC ou de neuropathie motrice multifocale, lorsqu'une réponse clinique a préalablement été obtenue avec les IgIV.
- L'opportunité de prescrire des IgSC en remplacement des IgIV doit tenir compte de la situation clinique du patient et des considérations pratiques, telles que la disponibilité d'un proche aidant et de personnel infirmier ou les contraintes de déplacement occasionnées par les injections d'IgIV.
- Aucune indication neurologique n'est homologuée par Santé Canada pour les IgSC.

Recommandations de mise en œuvre et sur l'évaluation et le suivi de l'administration des Ig

Elles sont détaillées en pages 48 à 50 du présent avis.

SUMMARY

Optimal use of immunoglobulins in neurology

Report

Introduction

Non specific human immunoglobulins (Igs) are stable products derived from human plasma. They are expensive, their supply varies, and their use in Québec has been steadily increasing for many years, mostly for neurological indications. In addition to these issues was the concern of Québec's Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) that there was a lack of recommendations concerning the use of Igs in the treatment of most neurological indications.

As part of the Clinical Relevance Project, the ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), at the CCNMT's suggestion, asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to develop clinical recommendations regarding the use of Igs in neurology in the form of an optimal usage guide (OUG). Provided at the end of this report are clinical recommendations for the optimal use of intravenous immunoglobulins (IVIgs) in 25 neurological indications, implementation recommendations, and recommendations for evaluating and monitoring them.

Methodology

For the purpose of the MSSS's request, INESSS used a collaborative approach, knowledge mobilization. It is based on the triangulation of three types of data: scientific, contextual and experiential.

Scientific data

Systematic literature reviews: efficacy, safety and conditions of use of Igs in neurology

To evaluate the efficacy and safety of Igs in children and adults with one of the 25 neurological indications selected, a search was performed for Cochrane systematic reviews, and an update of these reviews was carried out. When no Cochrane systematic review was available, ad hoc systematic reviews were undertaken of studies published after the Canadian clinical practice guidelines (CPGs) [Feasby *et al.*, 2007]. The official product monographs for Health Canada-approved Igs, Health Canada and Food and Drug Administration (FDA) advisories, and the transfusion accident and incident report published by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) were consulted to complete the search regarding safety.

To document the conditions of use of Igs, we searched the grey literature for the relevant CPGs and consulted the official product monographs for Health Canada-approved Igs.

The literature search was conducted in several databases for the period from January 2005 to January 2017. Publications were selected according to predefined exclusion and inclusion criteria. The quality of the publications selected was assessed with the appropriate tools. These steps were performed independently by two reviewers. The data were then extracted by one reviewer and validated by the other. The results were presented in tables and summarized in the form of an analytical narrative synthesis.

Narrative literature review

To determine the main features of the 25 indications selected, we explored the scientific literature, the CPGs, the Orphanet website and the website of the Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO).

Contextual and experiential data

Medico-administrative aspects

The number of patients treated and the number of grams of Igs administered for the year 2014-2015 in Québec were documented from a report on the use of IVIgs in neurology prepared by the INSPQ from data mined from the Trace Line database (unpublished data).

Organizational and administrative aspects

Information on the organizational and administrative aspects of using Igs in Québec was obtained from MSSS, INSPQ and Héma-Québec documents and was supplemented by consultations with different stakeholders. Health Canada's website was consulted to check the approval status of IVIgs and subcutaneous immunoglobulins (SCIgs).

Stakeholder consultations

The recommendations were developed in collaboration with three working groups: the advisory committee, the follow-up committee and the governance committee.

Key-informant consultations

The members of INESSS's advisory committee on the standardization of practices regarding beta-lactam allergies were consulted for the purpose of harmonizing the terminology and developing the recommendation concerning a history of allergic reactions to IVIgs. A pediatric rheumatologist was consulted as well.

In general, the information on the contextual and experiential data was presented in narrative form and summarized in tables.

Process for evaluating scientific evidence

The main efficacy results reported in the studies selected are presented as brief statements of the scientific evidence. An overall level of scientific evidence was assigned to each statement of evidence using a four-level scale (high, moderate, low and insufficient).

Process for developing recommendations

Triangulating the scientific, contextual and experiential data enabled us to structure the argument leading to the development of recommendations. Only those for which there was a consensus among the experts were selected. The 25 indications of interest were placed in four usage categories:

- IVIgs that are recommended: indications for which efficacy has been demonstrated with a high, moderate or low level of evidence and for which the data triangulation led to recommending their use on a first-line basis.
- IVIgs that are possible treatment options: indications for which, in terms of efficacy, there is a low or insufficient level of evidence and for which the data triangulation permitted considering their use as a second-line treatment option

(failure of or intolerance or contraindications to their use on a first-line basis), or in special situations.

- IVIGs that are not recommended: indications for which the scientific and experiential data suggest a lack of efficacy or even a possible deleterious effect, or for which the pathophysiological justification is insufficient.
- Insufficient data: indications for which the data triangulation did not permit any conclusions to be drawn regarding the efficacy or ineffectiveness of IVIGs.

Results

Systematic reviews of efficacy, safety and conditions of use

In the systematic literature reviews performed in this project, the efficacy, safety and conditions of use of Igs were examined for 25 neurological indications. However, for two of these indications, multiple sclerosis and myasthenia gravis, the studies selected distinguished different clinical situations or forms of the disease. Consequently, the results concern a total of 28 indications.

IVIGs were found to be efficacious in randomized clinical trials (RCTs) or meta-analyses of RCTs, based on an overall level of evidence considered:

- High for two indications (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [CIDP] and Guillain-Barré syndrome);
- Moderate for one indication (multifocal motor neuropathy);
- Low for six indications (dermatomyositis, myasthenia gravis [exacerbation, crisis], polymyositis, remitting multiple sclerosis, stiff person syndrome, and Lambert-Eaton myasthenic syndrome).

As well, the results of RCTs or meta-analyses of RCTs did not show IVIGs to be more efficacious than placebo or no intervention, based on an overall level of evidence considered moderate or low, for four indications (adrenoleukodystrophy, Alzheimer's disease, inclusion body myositis, and progressive-secondary multiple sclerosis). Although it cannot be formally concluded that IVIGs are ineffective, it can be assumed that their efficacy is inadequate in these situations.

The scientific data were considered insufficient for 14 indications: diabetic amyotrophy, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), autoimmune encephalitis, Rasmussen's encephalitis, the chronic form of myasthenia gravis, neuromyelitis optica, paraneoplastic neuropathy, IgM paraproteinemic neuropathy, intensive care polyneuropathy, primary-progressive multiple sclerosis, lateral amyotrophic sclerosis, opsomyoclonus syndrome, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes (POEMS) syndrome, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS), and autism spectrum disorder. Indeed, for these indications, the data are based mainly on case series or case studies, or on RCTs whose results do not permit a conclusion. The results of some of the studies identified do suggest, however, that in four of these indications (ADEM, Rasmussen's encephalitis, neuromyelitis optica and opsomyoclonus syndrome), certain patients may experience a clinical response. On the other hand, the results suggest that IVIGs are ineffective in two indications (intensive care polyneuropathy and amyotrophic lateral sclerosis).

Most transfusion reactions that occur after the administration of IVIGs are usually nonserious. Serious transfusion reactions are rare but have nonetheless been reported, such as thromboembolic reactions, hemolytic reactions, and transfusion-associated circulatory overload (TACO).

There is little scientific data available on the use of SCIGs in neurology. The results of systematic literature reviews [INESSS, 2017] permit the conclusion, with a level of evidence considered low, that SCIGs are efficacious in two indications, CIDP and multifocal motor neuropathy, in patients previously treated with and who responded to IVIGs. The transfusion reactions to SCIGs reported in studies were mainly local and transient (redness, swelling, pain and tenderness at the injection site, skin induration). No serious reactions were observed.

Three CPGs of good methodological quality were selected for documenting the conditions of use. They are from Canada, Australia and the United Kingdom and concern IVIGs. Their conclusions regarding the indications for which the administration of IVIGs is or is not recommended converge for most of the indications, although the details for administering them are often different. For initial therapy, the data from the CPGs are in agreement for recommending a total dose of 2 g/kg administered over 2 to 5 days. However, for maintenance therapy, the data are more divergent, both with respect to the doses to be administered and the frequency of the treatments, but all three CPGs recommend aiming for the minimum effective dose and trying to reduce the doses by increasing the interval between treatments or administering lower doses.

Contextual and experiential data

Six meetings were held with the expert members of the advisory committee between December 2015 and November 2016. All the information gathered during these meetings was compiled and cross-referenced with other data sources to arrive at the clinical recommendations.

The medico-administrative data show that, compared to SCIGs, the use of IVIGs in neurology accounts for more than 99% of the total amount of Igs administered and that the four indications which account for the greatest use of IVIGs are CIDP, myasthenia gravis, dermatomyositis and Guillain-Barré syndrome.

Conclusion

Efficacy evidence for IVIGs was available for a minority of the indications. Based on the scientific data reviewed, most of the indications (17 out of 28) were associated with a level of evidence considered low or insufficient. All this can be explained mainly by the fact that these indications are rare and that it is therefore difficult to put together RCTs with a sufficient number of patients. Therefore, for these 17 indications, CPG recommendations and the opinion of the advisory committee's experts carried more weight than for the other indications when developing the clinical recommendations.

Given that the available data concern IVIGs almost exclusively and that the current use of SCIGs in Québec is marginal, INESSS developed an OUG specifically for IVIGs. Mention is nonetheless made of SCIGs.

Clinical Recommendations

Indications for which IVIGs are recommended and conditions of use
<p>Myasthenia gravis</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are recommended in cases of a severe exacerbation or a myasthenic crisis or in preparation for surgery in patients whose disease is poorly controlled.
<p>Multifocal motor neuropathy</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are recommended as first-line therapy.
<p>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are recommended as initial first-line therapy in patients with moderate to severe disability. • IVIGs can be considered for maintenance therapy, monotherapy or use in combination with immunosuppressive therapies in IVIg responders.
<p>Guillain-Barré syndrome (or its variants, such as Miller-Fisher syndrome)</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are recommended in patients with moderate to severe disability or whose disease is progressing. • It is preferable to administer IVIGs within the first 2 weeks after symptom onset. • A second treatment may be considered in the event of a relapse.

Indications for which IVIGs are possible treatment options and conditions of use
<p>Dermatomyositis (including the juvenile form)</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are a possible treatment option in combination with immunosuppressive therapies in cases of first-line treatment failure or for reducing chronic high doses of corticosteroids. <p><i>Based on the clinical experience of the expert committee's members, IVIGs can be considered on an exceptional basis as initial first-line therapy in combination with immunosuppressive therapies in cases of muscle weakness, including oropharyngeal dysphagia, or in special clinical situations (diagnosis of scleroderma, gastrointestinal vasculitis or skin ulcers).</i></p>
<p>Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are a possible treatment option in cases of failure of or intolerance or contraindications to corticosteroids or in cases of corticosteroid withdrawal failure.
<p>Rasmussen's encephalitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are a possible treatment option in cases of antiepileptic failure or motor deficit progression when surgery is contraindicated.

<p>Myasthenia gravis</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are a possible option as maintenance therapy in cases of failure of or intolerance or contraindications to first-line therapies.
<p>Polymyositis (including immune-mediated necrotizing myopathies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are a possible treatment option, but always in combination with immunosuppressive therapies, in cases of first-line treatment failure or for reducing chronic high doses of corticosteroids. <p><i>Based on the clinical experience of the expert committee's members, IVIGs can be considered on an exceptional basis as initial first-line therapy in combination with immunosuppressive therapies in cases of muscle weakness, including oropharyngeal dysphagia, or in special clinical situations (diagnosis of scleroderma, gastrointestinal vasculitis or skin ulcers).</i></p>
<p>Remitting multiple sclerosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are a possible treatment option in cases of failure of or intolerance or contraindications to the recognized treatments or in special situations, such as pregnancy.
<p>Stiff person syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are a possible treatment option in cases of failure of or intolerance to GABAergic drugs.
<p>Lambert-Eaton myasthenic syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are a possible treatment option in cases of failure of or intolerance or contraindications to the other treatment options.
<p>Opsomyoclonus syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIGs are a possible treatment option in cases of failure of or intolerance or contraindications to the other treatment options.

<p>Indications for which IVIGs are not recommended because of inadequate efficacy, a lack of pathophysiological justification or their potentially harmful effect</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Adrenoleukodystrophy • Alzheimer's disease • Inclusion body myositis <p><i>Based on the clinical experience of the expert committee's members, IVIGs can nonetheless be considered in inclusion body myositis patients with severe dysphagia.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • IgM paraproteinemic neuropathy • Intensive care polyneuropathy • Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes (POEMS) syndrome

- Primary- or secondary-progressive multiple sclerosis
- Amyotrophic lateral sclerosis
- Autism spectrum disorder

Indications for which the available data are insufficient for developing a recommendation concerning the use of IVIGs

- Diabetic amyotrophy
- Autoimmune encephalitis

Based on the clinical experience of the expert committee's members, IVIGs may be considered for monotherapy or in combination with immunosuppressive therapies in cases of suspected autoimmune encephalitis or when the diagnosis is confirmed.

- Neuromyelitis optica
- Paraneoplastic neuropathy

IVIGs can be considered an adjuvant to other therapeutic agents for certain forms of paraneoplastic neuropathy (especially subacute pure sensory neuropathies).

- PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections)

Initiating, monitoring and discontinuing IVIG therapy

- Prior to initiating IVIG therapy:
 - ✓ A diagnosis should be confirmed by a specialist;
 - ✓ The patient's free and informed consent must be obtained and documented in his/her medical record.
- After therapy is initiated, for patients requiring maintenance IVIG therapy:
 - ✓ A regular evaluation of the tolerance and efficacy of the therapy should be performed by a specialist;
 - ✓ The frequency of this evaluation should be determined on the basis of the patient's clinical status:
 - Initially, it should be performed at least every 3 months;
 - Once the patient is stabilized, an evaluation is required every 6 to 12 months.
- The patient's functional capacity and clinical response should be measured to document the treatment's effectiveness. The use of validated disease-specific scales is encouraged, if they exist.
- If no benefit is observed in terms of the patient's clinical status after 3 to 6 months, the treatment should be discontinued and another treatment considered.

Dose and frequency of administration of IVIGs

- As initial therapy in adults and children, the recommended dose of IVIGs is 2 g/kg* administered over 2 to 5 days.
- As maintenance therapy in adults and children, the recommended dose of IVIGs is 0.4 to 1 g/kg* administered every 2 to 6 weeks or in the event of relapse. It is advisable to space out the treatments or reduce the dose per treatment, based on the individual clinical response.

**kg of actual weight. Consideration may be given to using the adjusted weight in clinically obese patients.*

IVIG-related transfusion reactions

- The transfusion reactions most commonly observed after the administration of IVIGs are generally nonserious. They are post-IVIG headache, nonhemolytic febrile reaction, chills, rash, minor allergic reaction, asthenia, nausea, vomiting, flu-like symptoms and atypical pain (list not exhaustive).
- Serious transfusion reactions have nonetheless been reported, although they are usually rare. They are major allergic reaction, thromboembolic reaction, delayed or immediate hemolytic reaction, transfusion-related hypertension or hypotension, aseptic meningitis, transfusion-related acute lung injury (TRALI), transfusion-associated circulatory overload (TACO) and acute renal failure (list not exhaustive).
- Serious and non-serious transfusion reactions (especially those leading to a change in the dose, frequency or type of IVIGs administered) should be reported to the blood bank using Form AH-520.

Main precautions concerning IVIGs

- IVIG-related hemolysis is more common in patients with A, B or AB type blood, patients who receive a high total dose of IVIGs ($\geq 2\text{g/kg}$) and those who have an underlying inflammatory condition. The patient should be monitored for signs and symptoms of hemolysis, such as fever, chills and dark urine. If any occur, the appropriate laboratory tests should be performed.
- Thrombosis can occur with all types of Igs in patients with or without risk factors, regardless of the dose injected and the route of administration.
- Patient's renal function should be checked if there appears to be an increased risk of acute renal failure and discontinue the IVIGs if there is a deterioration in the patient's renal function.

Relative contraindications to IVIGs

- Known allergy to one of the product's ingredients.
- A history of severe immediate, anaphylactic-type, or severe delayed allergic reaction to Igs.

Use of subcutaneous Igs (SCIgs)

- SCIgs can be considered for replacing IVIGs in patients with CIDP or multifocal motor neuropathy when a clinical response was previously obtained with IVIGs.
- The advisability of prescribing SCIgs to replace IVIGs depends on the patient's clinical situation and on practical considerations, such as the availability of a natural caregiver and nursing staff or the travel requirements due to IVIG injections.
- There are no Health Canada-approved neurological indications for SCIgs.

Implementation recommendations and recommendations for evaluating and monitoring Ig administration

These recommendations are detailed on pages 48 to 50.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ADEM	<i>Acute disseminated encephalomyelitis</i>
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CMQ	Collège des médecins du Québec
DBBM	Direction de la biovigilance et de la biologie médicale
DGPEQ	Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité
DGSSMU	Direction générale des services de santé et médecine universitaire
ECRA	Essai clinique à répartition aléatoire
ETMI	Évaluation des technologies et des modes d'intervention
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
Ig	Préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IgM	Immunoglobulines M
IgSC	Immunoglobulines sous-cutanées
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IV	Intraveineux
MAUDE	<i>Manufacturer and User Facility Device Experience</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec)
OAP	Oedème aigu pulmonaire
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PANDAS	<i>Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections</i>
PIDC	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique
POEMS	<i>Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RQMO	Regroupement québécois des maladies orphelines
SC	Sous-cutané

SNC	Système nerveux central
SP	Sclérose en plaques
TACO	<i>Transfusion-Associated Circulatory Overload</i>
TRALI	<i>Transfusion-Related Acute Lung Injury</i>

INTRODUCTION

Problématique

Les préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques (Ig) sont des produits stables, extraits du plasma humain. Au Québec, l'organisme à but non lucratif Héma-Québec, créé par une loi à la fin des années 1990 et mis sous la responsabilité du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), est le seul organisme habilité à fournir des Ig aux établissements de santé. Au Canada, il n'existe aucun laboratoire de fractionnement, ce procédé coûteux qui permet d'extraire les Ig du plasma humain. Cette situation oblige Héma-Québec à s'approvisionner auprès de fournisseurs externes, la plupart établis aux États-Unis, ce qui a pour conséquence un approvisionnement variable et des coûts élevés, fluctuant suivant le taux de change. De plus, comme la disponibilité du plasma dépend des dons de sang, parfois insuffisants, une pénurie pourrait survenir.

Dans notre province, la presque totalité des Ig sont administrées par voie intraveineuse (IgIV). L'usage des IgIV au Québec est en constante augmentation depuis de nombreuses années, et majoritairement pour des indications neurologiques. De 1998 à 2014, l'augmentation globale a été de 455 % avec des taux annuels d'augmentation variant de 8 % à 18 % [Héma-Québec, 2014]. L'administration des IgIV pour des indications neurologiques correspond à 36,7 % de l'utilisation totale des Ig au Québec [INESSS, 2014]. Toutefois, seulement trois indications neurologiques, soit la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), la neuropathie motrice multifocale et le syndrome de Guillain-Barré, sont homologuées par Santé Canada.

À la problématique relative à la demande croissante d'IgIV, du à leur coût élevé et aux contraintes d'approvisionnement s'est ajoutée une préoccupation du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), rattaché à la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM), qui a constaté une insuffisance de recommandations concernant l'usage des Ig pour la plupart des indications neurologiques. Puisque la survie et la qualité de vie de plusieurs patients dépendent de l'accès aux immunoglobulines, il s'avère nécessaire d'assurer un emploi judicieux de cette ressource.

Contexte de la demande

C'est dans ce contexte que le MSSS, à la suggestion du CCNMT, a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de préparer un document qui permettrait de situer le contexte général d'élaboration de recommandations sur l'usage des IgIV par spécialité. En réponse à cette requête, l'INESSS a publié, en octobre 2014, une note informative dont l'objectif était de donner un aperçu comparatif des expériences gouvernementales de gestion de l'usage des IgIV, avec une attention particulière portée à leur emploi en neurologie [INESSS, 2014].

Dans le cadre des travaux entrepris pour le chantier de la pertinence clinique, le MSSS a demandé à l'INESSS de compléter ce travail par des recommandations relatives à l'usage des IgIV en neurologie sous la forme d'un guide d'usage optimal (GUO). Ce GUO a pour objectif principal d'orienter et de soutenir la pratique des neurologues, neuropédiatres et médecins spécialistes qui traitent par IgIV des patients atteints d'une maladie

neurologique auto-immune. De même, le GUO vise à outiller ces professionnels de la santé afin d'optimiser l'usage des Ig en neurologie et d'en assurer un emploi efficient auprès de la population cible. Au terme de cet avis, l'INESSS a élaboré des recommandations cliniques d'usage optimal des IgIV concernant 25 indications en neurologie, et des recommandations de mise en œuvre ainsi que des recommandations relatives à l'évaluation et au suivi de l'usage des immunoglobulines.

1 QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTIONS CLÉS DE RECHERCHE

1.1 Question décisionnelle

Quelles sont les recommandations concernant l'usage optimal des IgIV pour le traitement de 25 indications neurologiques au Québec?

Le guide de pratique clinique (GPC) canadien actuellement disponible concernant l'usage des IgIV en neurologie constitue le document principal pour le choix de 21 indications retenues [Feasby *et al.*, 2007]. Quatre autres indications pour lesquelles des données ont été publiées récemment ont également fait l'objet d'une évaluation à la suggestion des membres du comité consultatif de l'INESSS sur les IgIV : encéphalite auto-immune, maladie d'Alzheimer, neuropathie paranéoplasique et neuromyérite optique (tableau 1).

1.2 Questions clés de recherche

Les questions clés de recherche ont été, de manière générale, formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO – population à l'étude, intervention, comparateurs, résultats d'intérêt (*outcomes*).

Efficacité et innocuité

Question 1

Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes atteints d'une des 25 indications neurologiques retenues?

Question 2

Quels sont les effets indésirables associés à l'administration d'IgIV chez des enfants et des adultes atteints d'une des 25 indications neurologiques retenues?

Question 3

Quelle est l'efficacité des IgSC, comparativement aux IgIV ou à un placebo, concernant l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes atteints d'une des 25 indications neurologiques retenues?

Question 4

Quels sont les effets indésirables associés à l'administration d'IgSC chez des enfants et des adultes atteints d'une des 25 indications neurologiques retenues?

Modalités d'usage

Question 5

Quelles sont les modalités d'usage des IgIV?

- a. Quelles sont les indications pour lesquelles l'usage des IgIV est recommandé, et, le cas échéant, sous quelles conditions?
- b. Quelles sont les doses et les fréquences d'administration recommandées pour un traitement initial et 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?

Aspects cliniques

Question 6

Quelles sont les caractéristiques principales de la maladie, pour chacune des 25 indications neurologiques retenues?

Aspects médico-administratifs

Question 7

Quel est le nombre de patients traités et la quantité de grammes d'Ig administrées au Québec en 2014-2015 pour les 25 indications retenues?

Aspects organisationnel et administratif

Questions 8

Quels sont les aspects organisationnels et administratifs relatifs à l'usage des Ig au Québec pour les 25 indications retenues?

Tableau 1 : Liste des 25 indications neurologiques (présentées par ordre alphabétique)

Indications neurologiques
1. Adrénoleucodystrophie
2. Amyotrophie diabétique
3. Dermatomyosite
4. Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)
5. Encéphalite auto-immune
6. Encéphalite de Rasmussen
7. Maladie d'Alzheimer
8. Myasthénie grave
9. Myosite à corps d'inclusion
10. Neuromyéélite optique
11. Neuropathie motrice multifocale
12. Neuropathie paranéoplasique
13. Neuropathie paraprotéïnémique IgM
14. Polymyosite
15. Polyneuropathie des soins intensifs
16. Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)
17. Sclérose en plaques
18. Sclérose latérale amyotrophique
19. Syndrome de Guillain-Barré
20. Syndrome de la personne raide
21. Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton
22. Syndrome opsomyoclonique
23. Syndrome polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées (POEMS)
24. Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)
25. Trouble du spectre de l'autisme

2 MÉTHODOLOGIE

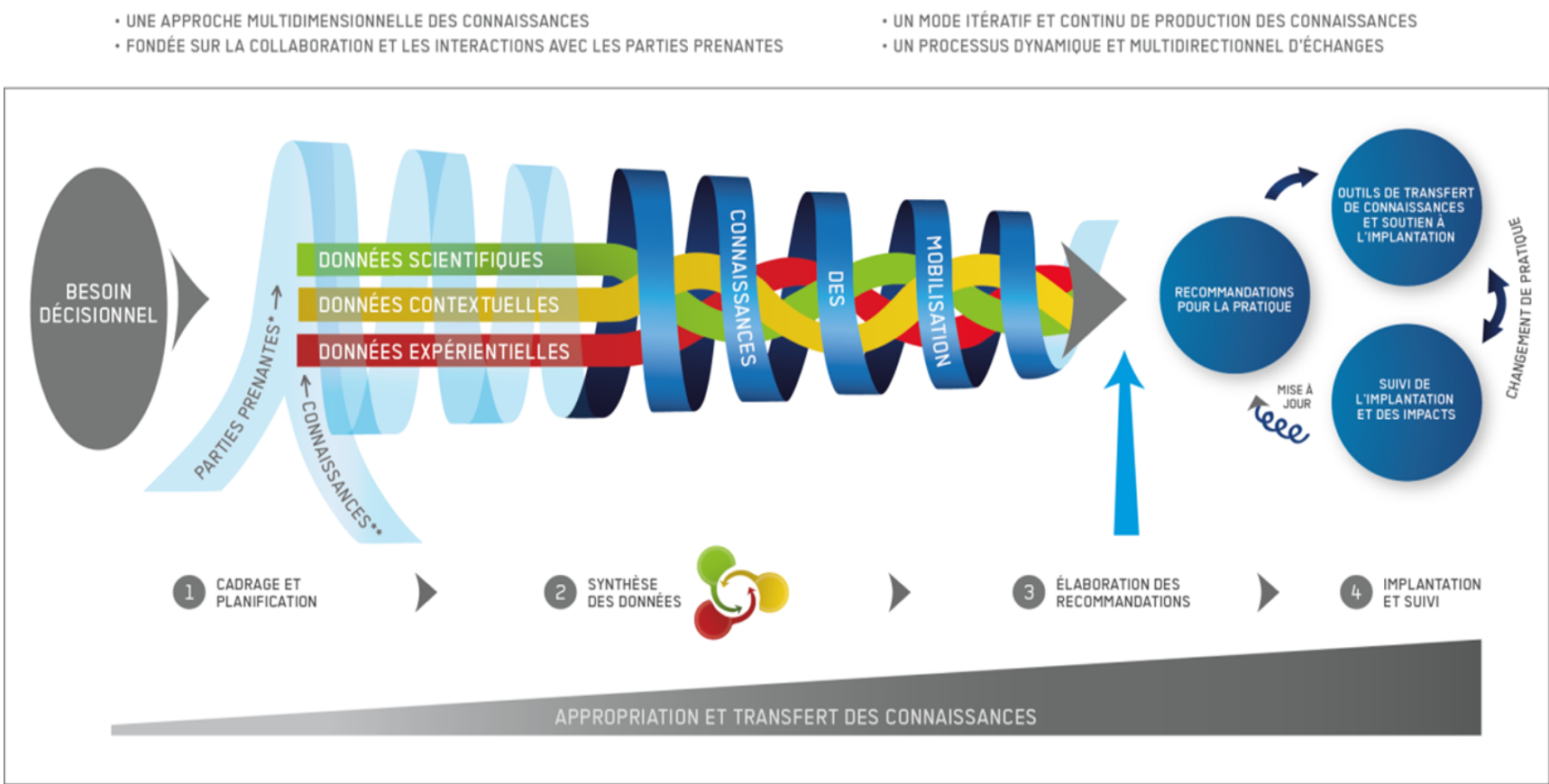
Notre objectif était de rédiger un avis avec des recommandations destinées aux professionnels de la santé et aux décideurs afin de favoriser un usage optimal des IgIV en neurologie au Québec. Un GUO a également été élaboré dans le but d'assister les neurologues, les neuropédiatres et autres médecins spécialistes qui traitent par IgIV des patients atteints d'une maladie neurologique auto-immune.

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, la mobilisation des connaissances. Cette approche (figure 1) se fonde sur l'orchestration des différents ordres de savoir et la coproduction des connaissances pour en arriver à une solution concertée avec toutes les parties prenantes concernées et trouver les meilleures façons d'adapter et de transférer les connaissances ainsi coproduites, notamment par les décideurs, praticiens, chercheurs, gestionnaires et patients (annexe A).

La mobilisation des connaissances consiste à rassembler, intégrer et synthétiser de façon rigoureuse l'ensemble des connaissances sur lesquelles reposent les recommandations portant sur l'usage optimal des IgIV. Ces connaissances s'appuient sur trois types de données (figure 2), qui se distinguent selon leur finalité :

- Les données scientifiques qui regroupent les données issues de la littérature scientifique et des guides de bonne pratique clinique. Elles constituent la « preuve scientifique » à la base des recommandations.
- Les données contextuelles qui fournissent de l'information quant aux conditions de l'applicabilité des interventions dans un contexte donné, à la faisabilité et à l'accessibilité des pratiques ou des interventions à l'étude.
- Les données expérientielles qui renseignent sur l'applicabilité, la pertinence et l'acceptabilité des interventions. Elles proviennent de l'expérience de pratique des professionnels de la santé et de l'expérience de vécu des patients, usagers et proches aidants.

Figure 1 : Cadre conceptuel de mobilisation de connaissances pour l'élaboration du guide d'usage optimal sur les IgIV en neurologie



Version 1 (décembre 2015)

* Professionnels de la santé et des services sociaux, gestionnaires, représentants d'associations ou d'organismes, experts, patients, usagers, proches aidants, citoyens, etc.

** Connaissances issues de la recherche scientifique, du contexte et de l'expérience.

La synthèse des données scientifiques, contextuelles et expérientielles constitue « l'ensemble de la preuve » à partir de laquelle seront formulées les recommandations. Le détail de la méthodologie est décrit à la section ci-dessous en fonction du type des données recensées.

Figure 2 : Processus de synthèse des données



Source : Tiré et adapté de *Processus de synthèse des données. (Version 1, décembre 2015)*. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Documents méthodologiques [site Web], disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/a-propos/structure/documents-methodologiques.html>.

2.1 Données issues de la littérature scientifique et de guides de bonne pratique clinique

La méthodologie employée pour réaliser les revues systématiques de la littérature respecte les normes de production de l'INESSS [2013].

2.1.1 Revues systématiques de la littérature sur l'efficacité, l'innocuité et les modalités d'usage des Ig

Pour répondre aux questions 1 et 2 portant sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV, les 25 indications neurologiques retenues ont été séparées selon l'existence ou non de revues systématiques Cochrane répondant à ces deux questions, publiées entre 2010 et 2015. Les revues systématiques Cochrane recensées ont été mises à jour selon la même stratégie de recherche documentaire que les revues initiales. Dans le cas où aucune revue systématique Cochrane n'était disponible, une revue systématique *ad hoc* à partir des études publiées postérieurement au GPC canadien [Feasby *et al.*, 2007], soit entre janvier 2005 et janvier 2017, a été réalisée. Comme peu d'études étaient disponibles et qu'elles étaient hétérogènes sur le plan méthodologique, aucune exclusion fondée sur le devis de l'étude et sur des critères de qualité méthodologique n'a été faite. Les études qui ont été trouvées dans la revue systématique réalisée dans les lignes directrices canadiennes ont également été retenues.

Pour répondre aux questions 3 et 4 sur l'efficacité et l'innocuité des IgSC, des revues systématiques particulières ont été réalisées à partir des études publiées entre janvier 2005 et janvier 2017.

Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada, les avis de Santé Canada, la base de données MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience*) de la Food and Drug Administration (FDA) ainsi que le rapport sur les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec, publié par l'INSPQ, ont été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité.

Pour répondre à la question 5 portant sur les modalités d'administration des IgIV, une recherche de la littérature grise a été effectuée afin de repérer les lignes directrices ou les guides de pratique clinique pertinents, publiés entre janvier 2012 et janvier 2017. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada ont aussi été consultées.

La recherche documentaire pour répondre aux questions clés de recherche 1 à 5 a été effectuée dans plusieurs bases de données. La sélection des études scientifiques et des GPC a été faite selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux examinateurs. Les données ont ensuite été extraites par un examinateur, et validées par un autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique. Les détails méthodologiques sont indiqués dans le rapport de revues systématiques [INESSS, 2017].

2.1.2 Revue narrative de la littérature sur les caractéristiques principales des indications ciblées

Afin de répondre à la question 6 portant sur les caractéristiques principales des 25 indications retenues, la littérature scientifique, les GPC et, pour les maladies rares, le site *Orphanet* et le site du Regroupement québécois des maladies orphelines ont été explorés. La description des aspects cliniques a aussi été bonifiée par des consultations avec différentes parties prenantes. Cette information a été présentée dans des tableaux de synthèse.

2.2 Données contextuelles et expérientielles

2.2.1 Aspects médico-administratifs

Afin de répondre à la question 7 portant sur le nombre de patients traités et la quantité de grammes d'Ig administrée pour les années 2014-2015 au Québec, le rapport sur l'utilisation des IgIV en neurologie réalisé par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a été consulté (données non publiées) [INSPQ, 2015]. L'information contenue dans ce rapport a été extraite à partir de la base de données *Trace Line* qui contient des données primaires colligées dans 30 banques de sang (sur une possibilité de 97) au sujet de l'utilisation des Ig. Plus précisément, les variables documentées dans le cadre de ce projet sont le nombre de patients traités pour l'ensemble des indications et par indication neurologique ainsi que le nombre total et le nombre par indication neurologique de grammes d'Ig administrés.

2.2.2 Aspects organisationnel et administratif

Afin de répondre à la question 8 portant sur les aspects organisationnel et administratif relatifs à l'usage des Ig au Québec pour les 25 indications retenues, des documents rédigés par le MSSS, l'INSPQ et Héma-Québec ont été examinés et bonifiés par des consultations avec différentes parties prenantes. Le site Web de Santé Canada a été interrogé afin de déterminer le statut à l'égard de l'homologation des IgIV et des IgSC.

2.2.3 Consultations auprès des parties prenantes

Afin de l'accompagner dans ses travaux, l'INESSS a formé deux groupes de travail : un comité de suivi formé de représentants des ordres professionnels, associations, organisations et fédérations et un comité consultatif formé d'experts et d'une patiente. La composition de ces comités est présentée dans les pages liminaires du présent document. Leur mandat respectif est décrit à l'annexe B. À l'occasion de réunions formelles, la consultation des membres de ces comités a permis, notamment, de recueillir des données expérientielles 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.

Un autre groupe a été consulté, soit le comité de gouvernance. Ce dernier est composé du président-directeur général de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), de la directrice générale de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), du secrétaire du Collège des médecins du Québec (CMQ), du sous-ministre adjoint de la Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité (DGPEQ) du MSSS, du sous-ministre associé de la Direction générale des services de santé et médecine universitaire (DGSSMU) du MSSS ainsi que du président-directeur général de l'INESSS. Le mandat du comité de gouvernance a une portée stratégique afin, notamment, de favoriser la mise en œuvre efficace des recommandations et des mesures à privilégier parmi celles proposées par l'INESSS.

2.2.4 Consultation auprès d'informateurs clés

Les membres de comité consultatif de l'INESSS sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactames ont été consultés afin d'harmoniser la terminologie et d'élaborer la recommandation concernant les antécédents de réactions allergiques aux IgIV. De plus, la D^{re} Rosie Scuccimarri, pédiatre rhumatologue à l'Hôpital de Montréal pour enfants et professeure associée au Département de pédiatrie de l'Université McGill, a été consultée afin de statuer si nous devons considérer la dermatomyosite juvénile et la dermatomyosite adulte comme deux indications distinctes et pour obtenir de l'information sur les conditions d'usage des IgIV pour traiter les patients atteints de dermatomyosite juvénile.

2.2.5 Méthode d'analyse et synthèse des données

De manière générale, les aspects contextuels et expérientiels issus des différentes sources de données, dont les rencontres avec les parties prenantes, ont été présentés de façon narrative et synthétisés dans des tableaux.

2.3 Processus d'appréciation de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique a reposé sur le jugement portant sur l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères d'appréciation suivants : les limites méthodologiques des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation, qui ont été établis pour juger de la qualité des données scientifiques, sont décrits à l'annexe C. Pour appuyer les énoncés scientifiques relatifs à l'efficacité des IgIV, 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 en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques (tableau 2). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les évaluateurs qui ont effectué la revue systématique de la littérature pour répondre aux questions cliniques.

Tableau 2 : Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

Niveau de preuve	Définition
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit 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 que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données 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 sur le lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

2.4 Processus de formulation des recommandations

Les recommandations relatives à l'usage des IgIV en neurologie ont été élaborées avec l'aide des experts membres du comité consultatif. Pour chaque question de recherche, un tableau-synthèse mettant en parallèle : 1) les données scientifiques; 2) les recommandations d'usage provenant des GPC retenus; 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 ont été présentés au comité consultatif. Pour chacune des recommandations, des données contextuelles et expérientielles supplémentaires 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 de convergence et de divergence.

Les 25 indications retenues ont été classées en quatre catégories d'usage, et ce, principalement selon les données scientifiques à l'appui :

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

expérientielles suggèrent un manque d'efficacité, voire un éventuel effet délétère, ou pour lesquelles la justification physiopathologique est insuffisante.

- Données insuffisantes : indications pour lesquelles la triangulation des données ne permet pas de tirer de conclusions à propos de l'efficacité des IgIV.

La triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles pour 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 formelles 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 bénéfices et les inconvénients d'une recommandation; les valeurs et les préférences des professionnels et (ou) des usagers; l'applicabilité des différentes options de traitement ou d'intervention dans le contexte de la pratique au Québec et des moyens disponibles dans les différents milieux ainsi que l'impact de leur application sur la population cible et les répercussions potentielles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

Les recommandations retenues sont celles pour lesquelles 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'aboutir à des recommandations finales.

2.5 Validation par les pairs

Le rapport préliminaire a été transmis à trois réviseurs scientifiques externes afin qu'ils évaluent la rigueur et la qualité scientifique de l'avis, du GUO et du rapport de revues systématiques [INESSS, 2017]. Les commentaires de ces réviseurs ont été analysés et intégrés, le cas échéant, par l'équipe de projet.

3 RÉSULTATS

3.1 Revues systématiques de la littérature sur l'efficacité, l'innocuité et les modalités d'usage des Ig

3.1.1 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 et des IgSC a permis de répertorier :

- 9 revues systématiques Cochrane sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV, par rapport à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, pour le traitement de 10 indications neurologiques. La mise à jour de ces revues a permis de répertorier 2 267 références desquelles 9 études ont été retenues : 5 ECRA et 4 revues systématiques.
- 1 393 références sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV pour le traitement des 15 autres indications neurologiques, desquelles 35 études ont été retenues : 3 ECRA, 3 études quasi expérimentales avant-après, 20 séries de cas, 8 études de cas et 1 revue systématique.
- 470 références sur l'efficacité et l'innocuité des IgSC, desquelles 11 études ont été retenues : 3 ECRA, 1 méta-analyse et 7 études quasi-expérimentales avant-après.
- 165 références sur les modalités d'usage, desquelles 3 GPC ont été retenus. Ces trois documents de bonne qualité méthodologique portent sur les IgIV, et ils proviennent du Canada [Feasby *et al.*, 2007], de l'Australie [National Blood Authority (NBA), 2012] et du Royaume-Uni [Department of Health (DoH), 2012].

3.1.2 Efficacité et innocuité des IgIV

3.1.2.1 Efficacité

Vingt-cinq indications neurologiques ont été étudiées dans les revues systématiques réalisées pour ce projet. Toutefois, pour deux indications, soit la sclérose en plaques et la myasthénie grave, les études retenues distinguaient différentes situations cliniques ou formes de la maladie. Ainsi, les résultats portent sur un total de 28 indications.

Un effet bénéfique des IgIV a été observé dans des ECRA ou des méta-analyses d'ECRA, selon un niveau de preuve global jugé :

- élevé pour deux indications, soit la PIDC et le syndrome de Guillain-Barré;
- modéré pour une indication, soit la neuropathie motrice multifocale;

- faible pour six indications, soit la dermatomyosite, les exacerbations de myasthénie grave, la polymyosite, la sclérose en plaques rémittente, le syndrome de la personne raide et le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

Par ailleurs, les résultats d'ECRA ou de méta-analyses d'ECRA n'ont pas montré, selon un niveau de preuve global jugé modéré ou faible, que les IgIV étaient plus efficaces que le placebo ou que l'absence d'intervention pour quatre indications, soit l'adrénoleucodystrophie, la maladie d'Alzheimer, la myosite à corps d'inclusion et la sclérose en plaques secondaire progressive. Bien qu'il ne soit pas possible de conclure formellement à l'inefficacité des IgIV, on peut toutefois présumer que leur efficacité n'est pas suffisante dans ces situations.

Les données scientifiques ont été jugées insuffisantes pour tirer des conclusions relativement à l'efficacité des IgIV pour 15 indications, soit pour le traitement de patients atteints de l'amyotrophie diabétique, de l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), de l'encéphalite auto-immune, de l'encéphalite de Rasmussen, de la myasthénie grave (forme chronique), de la neuromyérite optique, de la neuropathie paranéoplasique, de la neuropathie paraprotéïnémique IgM, de la polyneuropathie des soins intensifs, de la sclérose en plaques progressive primaire, de la sclérose latérale amyotrophique, du syndrome opsomyoclonique, du syndrome POEMS, des troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS) et du trouble du spectre de l'autisme. En effet, pour ces indications, les données reposent essentiellement sur des séries de cas ou des études de cas, ou bien sur des ECRA dont les résultats ne permettent pas de formuler une conclusion. Toutefois, parmi ces indications, les résultats des quelques séries de cas ou études de cas recensées suggèrent qu'il pourrait y avoir une réponse clinique chez certains patients atteints de l'ADEM, de l'encéphalite de Rasmussen, de la neuromyérite optique et du syndrome opsomyoclonique. À l'inverse, les résultats suggèrent que les IgIV seraient inefficaces pour traiter les patients atteints de la polyneuropathie des soins intensifs et de la sclérose latérale amyotrophique.

Les résultats d'efficacité concernant le paramètre principal sont présentés de façon synthétique au tableau 3. Les résultats complets sont présentés dans le rapport de revues systématiques intitulé *Efficacité, innocuité et modalités d'usage des immunoglobulines en neurologie : revues systématiques* [INESSS, 2017].

3.1.2.2 Innocuité

On peut distinguer deux types de réactions transfusionnelles² selon leur caractère de gravité :

- Les réactions transfusionnelles non graves, qui sont les plus fréquentes, telles que céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, éruption cutanée, réaction allergique mineure, asthénie, nausée, vomissements, symptômes de type grippal et douleur atypique.
- Les réactions transfusionnelles graves, qui sont habituellement rares, telles que réaction allergique majeure, réaction thromboembolique, réaction hémolytique

² Bien que la question de recherche ait porté sur les effets indésirables, il est apparu en cours de projet que, dans la province de Québec, le terme « réaction transfusionnelle » est privilégié.

immédiate ou retardée, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI³), oedème aigu pulmonaire post-transfusionnel (TACO³) et insuffisance rénale aiguë.

Les résultats complets sur l'innocuité des IgIV sont présentés dans le rapport de revues systématiques [INESSS, 2017].

3.1.3 Efficacité et innocuité des IgSC

3.1.3.1 Efficacité

La preuve d'efficacité des IgSC pour le traitement d'indications en neurologie repose principalement sur 2 ECRA, réalisés chez des patients répondeurs aux IgIV, atteints respectivement de PIDC ou de neuropathie motrice multifocale. Le niveau de preuve des données scientifiques pour ces deux indications a été jugé faible. Chez les patients qui n'avaient jamais reçu d'IgIV, la preuve est particulièrement faible, puisqu'elle repose sur un unique ECRA de petite taille réalisé chez des patients atteints de PIDC.

Les résultats synthétisés portant sur le paramètre principal d'efficacité des IgSC sont présentés à l'annexe D tandis que les résultats complets sont présentés dans le rapport de revues systématiques [INESSS, 2017].

3.1.3.2 Innocuité

Les données scientifiques sur l'innocuité des IgSC dans les indications neurologiques sont limitées. Les réactions transfusionnelles rapportées dans les études sont principalement locales et transitoires (érythème, gonflement, douleur, sensibilité au point d'injection, induration cutanée). Aucune réaction grave n'a été observée. Les résultats complets sur l'innocuité des IgSC sont présentés dans le rapport de revues systématiques [INESSS, 2017].

3.1.4 Modalités d'usage

L'information relative aux modalités d'usage des IgIV est issue des trois GPC de bonne qualité méthodologique retenus, qui proviennent du Canada, de l'Australie et du Royaume-Uni, et des monographies des produits. Les résultats complets sur les modalités d'usage des IgIV sont présentés dans le rapport de revues systématiques [INESSS, 2017].

3.1.4.1 Recommandations des guides de pratique clinique

L'information contenue dans les 3 GPC pour chacune des 25 indications retenues a été classifiée en 6 catégories d'usage, soit recommandé, envisageable en option de traitement, en situation exceptionnelle, non recommandé, non examiné et absence de recommandation. La description ci-après des recommandations des 3 GPC tient compte de ces 6 catégories.

³ TRALI est l'acronyme anglais pour *Transfusion-Related Acute Lung Injury* et TACO pour *Transfusion-Associated Circulatory Overload*.

L'usage des IgIV :

- est recommandé ou envisageable en option de traitement par les 3 GPC pour 8 indications, soit dermatomyosite, myasthénie grave (exacerbation ou crise), neuropathie motrice multifocale, polymyosite, PIDC, syndrome de Guillain-Barré, syndrome de la personne raide et syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.
- est recommandé ou envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle par 2 des 3 GPC pour 4 indications, soit encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), encéphalite de Rasmussen, syndrome opsomyoclonique et troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS⁴).
- est envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle par 1 seul des 3 GPC pour 2 indications, soit pour certaines formes d'encéphalite auto-immune et de neuropathie paranéoplasique⁵.
- est non recommandé ou non examiné ou absence de recommandation pour 8 indications, soit adrénoleucodystrophie, maladie d'Alzheimer, polyneuropathie des soins intensifs, sclérose en plaques progressive primaire, sclérose en plaques progressive secondaire, sclérose latérale amyotrophique, syndrome polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées (POEMS) ainsi que trouble du spectre de l'autisme.
- fait l'objet de recommandations divergentes pour 6 indications, soit amyotrophie diabétique, myasthénie grave chronique, myosite à corps d'inclusion, neuromyéélite optique, neuropathie paraprotéïnémique IgM et sclérose en plaques rémittente⁶.

Les recommandations figurant dans les 3 GPC pour chacune des 25 indications retenues sont présentées au tableau 3.

3.1.4.2 Doses et fréquence d'administration

Pour le traitement initial, une dose totale de 2 g/kg administrée sur 2 à 5 jours est recommandée dans les trois GPC. Pour le traitement d'entretien, le GPC australien propose des doses de 0,4 à 1 g/kg, toutes les 2 à 6 semaines ou de 0,4 à 2 g/kg de poids toutes les 4 à 6 semaines selon les indications. Le GPC britannique recommande 2 doses (2 g/kg sur quelques jours) espacées de 6 semaines, puis de recommencer s'il y a rechute, et de répéter en utilisant le temps qui s'est écoulé depuis la rechute comme intervalle entre deux traitements. Les 3 GPC recommandent de viser la dose minimale efficace ou de tenter de réduire les doses en augmentant l'intervalle entre deux traitements en administrant des doses réduites, ou les deux. Les monographies établissent des posologies particulières selon les indications et les préparations d'IgIV. Les doses et

⁴ Il s'agit des indications pour lesquelles l'usage des IgIV est recommandé, envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle par 2 des 3 GPC, et indication non examinée ou absence de recommandations dans le troisième GPC.

⁵ Il s'agit des indications pour lesquelles l'usage des IgIV est envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle dans 1 seul GPC, et dans les 2 autres, indication non examinée ou absence de recommandations.

⁶ Correspond à de possibles combinaisons parmi les 3 GPC entre : usage recommandé, usage envisageable en option de traitement, usage en situation exceptionnelle, usage non recommandé, indication non examinée et absence de recommandation.

fréquences d'administration recommandées dans les GPC ou les monographies sont synthétisées à l'annexe E.

Par ailleurs, 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 idéal⁷, le GPC britannique propose que les prescripteurs considèrent l'utilisation du poids ajusté⁸ pour calculer la dose d'IgIV. Selon cette approche, qui repose sur le fait que les IgIV se distribuent peu dans le tissu adipeux, les patients en surpoids ou obèses reçoivent une plus faible dose d'IgIV que si la dose était calculée en fonction de leur poids réel. Le GPC australien n'a pas formulé de recommandations concernant l'utilisation d'un descripteur de poids autre que le poids réel, considérant que, malgré l'existence de certaines données à l'appui de l'utilisation du poids maigre (poids excluant le tissu adipeux), des recherches supplémentaires étaient nécessaires.

3.1.4.3 Contre-indications et précautions

Les contre-indications communes aux IgIV et les précautions principales à prendre sont présentées à l'annexe E.

3.1.4.4 Durée du traitement

Le GPC britannique a classé les indications selon la durée du traitement par IgIV. Il distingue ainsi les indications avec recommandation de traitement à court terme (≤ 3 mois) et celles à long terme (≥ 3 mois). Les autres documents étudiés n'évoquent pas la question de la durée du traitement.

3.1.4.5 Amorce, suivi et arrêt du traitement

Les 3 GPC retenus recommandent l'établissement du diagnostic par un neurologue ou un autre médecin spécialiste pertinent pour traiter les patients atteints d'une des 25 indications retenues.

La question du suivi se pose uniquement pour le traitement d'entretien par IgIV. Concernant la fréquence de l'évaluation, le GPC australien recommande une évaluation régulière par un médecin spécialiste, dont la fréquence sera déterminée par l'état clinique du patient. Initialement, cette évaluation devrait être faite tous les 3 à 6 mois. Pour les patients stables en traitement d'entretien, au minimum, une évaluation annuelle par le spécialiste est recommandée. Pour l'évaluation de la réponse au traitement, les GPC britannique et australien proposent des critères, scores ou échelles précis, propres à chaque indication. Le GPC canadien recommande de fonder l'administration d'un traitement d'entretien par IgIV sur des mesures objectives d'efficacité, mais il ne donne pas de détails sur les critères à appliquer.

Le GPC australien recommande l'arrêt du traitement si aucun bénéfice n'est observé après 3 à 6 mois.

⁷ Poids idéal : descripteur de poids associé au risque le plus faible de mortalité.

⁸ 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 l'autre.

3.2 Revue narrative de la littérature sur les caractéristiques principales des indications ciblées

La plupart des indications étudiées correspondent à des maladies rares. Leurs caractéristiques principales sont présentées au tableau 3.

3.3 Aspects contextuels et expérientiels

3.3.1 Données sur l'usage des Ig

Au Québec, les données quantitatives sur l'usage des Ig proviennent de la base de données *Trace Line*. Ces données sont à considérer avec prudence, car *Trace Line* présente des limites majeures liées, notamment, au fait que les diagnostics sont saisis manuellement à partir des ordonnances papier et que la standardisation du libellé des diagnostics ou des indications de traitement saisis dans la base n'est pas toujours systématiquement appliquée. Ces données non publiées, qui ont été analysées par l'INSPQ, sont présentées ci-après à titre indicatif afin de donner une idée des indications neurologiques pour lesquelles la consommation d'Ig est la plus importante. Ainsi, en 2014-2015, selon les données obtenues à partir de 30 banques de sang sur les 97 existantes, le nombre total de patients traités par IgIV au Québec pour une indication neurologique serait de 1 034, ce qui équivaut à 486 277 grammes d'Ig [INSPQ, 2015]⁹. L'indication majoritaire a été la PIDC (n = 323), suivie de la myasthénie grave (n = 182), du syndrome de Guillain-Barré (n = 166) et de la dermatomyosite (n = 88). Au cours de cette période, l'usage des IgSC en neurologie a été marginal par rapport à celui des IgIV; il représentait 0,6 % du nombre total de grammes d'Ig administrés en neurologie. L'information détaillée selon l'indication est présentée à l'annexe E.

3.3.2 Aspects organisationnels et administratifs

3.3.2.1 Organisation du système québécois du sang

Le système québécois du sang, qui s'inscrit dans un environnement réglementé, a été réorganisé à la fin des années 1990 par la Loi sur Héma-Québec et sur le Comité d'hémovigilance. Santé Canada fait partie de la structure gouvernementale fédérale qui encadre le domaine de la biovigilance. Au Québec, le MSSS est responsable du système québécois du sang, par l'intermédiaire de la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM). Différents comités sont rattachés à la DBBM, dont le CCNMT. Afin d'assurer le bon fonctionnement du système québécois du sang, la DBBM collabore avec différents partenaires dont Héma-Québec, les établissements de santé et de services sociaux ainsi que l'INSPQ.

Héma-Québec est un organisme sans but lucratif dont le mandat principal est d'approvisionner les établissements de santé en produits sanguins sécuritaires et de qualité. Il assure la fabrication des produits sanguins labiles, mais agit seulement à titre de distributeur en ce qui concerne les produits sanguins stables tels que les IgIV.

⁹ Le rapport à paraître de l'INSPQ pour les années 2015-2016 inclura les données de *Trace Line* pour 91 banques de sang sur les 97 existantes au Québec [INSPQ, 2016].

Héma-Québec achète ces derniers auprès de fournisseurs, il en gère l'inventaire et en assure la distribution.

Seuls les établissements de santé disposant d'une banque de sang sont approvisionnés par Héma-Québec, soit les établissements désignés, qui comportent des équipes de médecine transfusionnelle¹⁰, et les établissements/installations associés¹¹. Constitués en réseau avec les installations affiliées¹², ces établissements gèrent et contrôlent les activités transfusionnelles ainsi que l'utilisation des produits sanguins sur les plans clinique et administratif. Tous les produits sanguins stables transitent par les banques de sang dans le but d'assurer leur traçabilité.

Le MSSS a confié à l'INSPQ le mandat de réaliser des analyses portant sur l'utilisation des produits sanguins, dont les Ig. Les données sont extraites de la base de données *Trace Line*, et elles sont utilisées pour documenter, entre autres, la pratique transfusionnelle dans les établissements de santé.

3.3.2.2 Encadrement de la pratique transfusionnelle

Au Québec, la pratique transfusionnelle est encadrée par différents règlements ou normes, parmi lesquels on peut citer le Règlement sur le sang. Entré en vigueur le 23 octobre 2014, et découlant de la Loi sur les aliments et les drogues de Santé Canada, ce règlement constitue le premier niveau réglementaire qu'Héma-Québec et les établissements de santé doivent respecter.

La pratique transfusionnelle est également encadrée par la liste des produits du système du sang disponibles au Québec. Cette liste est établie par le MSSS à la suite de l'avis formulé par l'INESSS et des recommandations du CCNMT. Lorsque des produits sont considérés comme interchangeables, Héma-Québec peut procéder à des appels d'offres pour en assurer l'approvisionnement. Ainsi, les produits sanguins figurant sur la liste précitée ne sont pas nécessairement tous distribués au Québec. La liste des produits qui peuvent être commandés et donc utilisés par les établissements est disponible sur le site Web d'Héma-Québec.

Le CCNMT concourt à l'encadrement de la pratique transfusionnelle, notamment en formulant des recommandations au MSSS à propos de la liste des produits sanguins et de la médecine transfusionnelle dans les établissements de santé. Ce comité est un forum provincial permanent d'échanges et de discussion sur les aspects scientifiques liés aux pratiques transfusionnelles et à l'utilisation des produits sanguins et de remplacement. Les aspects qu'il étudie comprennent les indications cliniques associées aux produits de la liste des produits sanguins.

Enfin, selon le Code de déontologie des médecins du Québec et selon le Code civil du Québec, la transfusion de produits sanguins nécessite préalablement l'obtention du consentement libre et éclairé du patient [MSSS, 2015]. Produits sanguins stables, les IgIV

¹⁰ Les établissements désignés agissent comme conseillers au regard de la qualité de la pratique transfusionnelle pour un groupe d'hôpitaux d'une région, d'une partie d'une région ou encore de différentes parties de plusieurs régions.

¹¹ Les établissements/installations associés travaillent en collaboration avec les établissements désignés pour offrir des soins et des services transfusionnels répondant aux plus hauts standards de la médecine transfusionnelle.

¹² Les installations affiliées sont constituées des établissements et des groupes de médecins utilisant des produits sanguins, mais qui ne possèdent pas de banque de sang. Il peut s'agir, notamment, de centres de santé et de cliniques médicales.

n'échappent pas à cette obligation de recueillir le consentement, qui doit être inscrit dans le dossier médical du patient.

3.3.2.3 Statut des préparations d'Ig

Selon les renseignements obtenus de la DBBM, à la fin de l'année 2016, la liste des produits du système du sang du Québec comportait six préparations d'Ig pour administration intraveineuse. Quatre d'entre elles étaient distribuées par Héma-Québec [2016]. Bien que ces préparations d'IgIV ne soient pas toutes identiques, eu égard notamment à leurs méthodes de purification ou aux agents stabilisants qu'elles contiennent, le CCNMT a estimé qu'elles pouvaient être considérées comme interchangeables pour la majorité des indications et des receveurs [CCNMT, 2016]. Seules trois indications neurologiques étaient homologuées par Santé Canada pour certaines préparations, soit la neuropathie motrice multifocale, la PIDC ou le syndrome de Guillain-Barré. Par ailleurs, un seul produit d'IgSC était distribué avec une homologation pour le traitement des déficits immunitaires.

3.3.3 Consultations auprès de parties prenantes

3.3.3.1 Consultations auprès du comité consultatif

Un total de six rencontres avec les experts membres du comité consultatif ont été réalisées entre décembre 2015 et novembre 2016. Les rencontres d'une durée de trois heures chacune se sont déroulées en visioconférence sur trois sites (Montréal, Québec et Sherbrooke). Au mois de janvier 2017, des courriels ont été échangés avec les membres du comité consultatif pour valider le rapport de revues systématique, l'avis ainsi que le GUO. Les principaux constats issus des discussions sont présentés au tableau 3 et aux annexes D et E.

Deux éléments importants sont à souligner concernant l'information contenue dans le GUO sur les IgIV administrées en neurologie. Tout d'abord, les experts membres du comité consultatif ont considéré que le nom des préparations d'Ig commercialisées et les spécificités de celles-ci n'avaient pas leur place dans le guide d'usage optimal. En effet, la vocation principale du GUO est de préciser les indications de traitement recommandées. L'information sur les caractéristiques des préparations d'Ig est accessible, notamment dans l'avis de l'INESSS de décembre 2016, *Évaluation de seize produits sanguins stables pour la mise à jour de la Liste des produits du système du sang du Québec* [INESSS, 2016]. Ensuite, le comité consultatif a souhaité que le GUO retienne une classification des indications neurologiques associées à de possibles modalités d'implantation. Les niveaux de cette classification pourraient être liés à des niveaux d'exigence relativement à la justification des ordonnances. Le premier niveau pourrait, par exemple, correspondre aux indications pour lesquelles les IgIV peuvent être prescrites sans restriction ni justification. Pour les autres niveaux, une justification pourrait être requise. Mentionnons que cette classification ne concerne pas un niveau de contrôle de la pratique médicale en neurologie, mais qu'elle fait plutôt référence à l'usage optimal des IgIV en neurologie.

3.3.3.2 Consultations auprès du comité de suivi

Un total de trois rencontres avec les membres du comité de suivi ont été réalisées entre décembre 2015 et janvier 2017. Les principaux constats, issus des discussions avec les membres du comité de suivi, notamment au regard des stratégies les plus efficaces pour faciliter la mise en œuvre et favoriser l'appropriation des recommandations cliniques, sont les suivants :

- Mise en place d'ordonnances électroniques pour les patients hospitalisés ou suivis en clinique externe, à l'aide d'un logiciel informatique interfacé avec *Trace Line*. Les renseignements susceptibles de se trouver sur les ordonnances électroniques sont : l'indication neurologique, la dose, la fréquence et la durée du traitement par IgIV. Lors du renouvellement de l'ordonnance, une question devrait être incluse, portant sur les tentatives de diminution de la dose ou d'arrêt du traitement.
- Élaboration d'un mécanisme d'approbation des ordonnances. Les neurologues, à titre de médecins traitants, pourraient avoir à soumettre un formulaire de demande d'IgIV à un comité formé de neurologues et du responsable de la banque de sang de leur établissement ou installation.
 - Toutefois, les neurologues souhaitent conserver leur liberté concernant l'ordonnance relative au traitement initial. Ils sont défavorables à la mise en place d'un système généralisé d'autorisation initiale des ordonnances d'Ig.
 - Par ailleurs, ils sont favorables à la mise en place d'un encadrement en ce qui concerne le renouvellement de l'ordonnance après une période de 3 à 6 mois. Pour les indications non recommandées et celles avec données insuffisantes selon le GUO, de l'information complémentaire devrait être fournie. La possibilité d'adresser les cas concernés à un comité de cliniciens est évoquée, à l'image de ce qui se fait ailleurs au Canada, par exemple en Colombie-Britannique.
- Hiérarchisation des recommandations d'usage des IgIV par indication selon le niveau de preuve.

Il a par ailleurs été souligné au cours des rencontres que l'obligation de recueillir le consentement libre et éclairé du patient avant l'administration de produits sanguins et d'inscrire ce consentement dans le dossier médical était peu connue des médecins. L'idée de rappeler dans le GUO cette obligation qui s'applique aux IgIV a été suggérée par un des réviseurs externes, et intégrée par l'INESSS.

3.3.3.3 Consultation auprès du comité de gouvernance

Un total de deux rencontres ont été tenues avec le comité de gouvernance afin d'aborder les différents enjeux d'opérationnalisation et d'implantation des recommandations.

Tableau 3 : Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et expérientielles concernant l'usage des IgIV pour les 25 indications retenues

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [*]	Commentaires des membres du comité consultatif
Adrénoleucodystrophie						
Absence de différence statistiquement significative sur l'évolution des fonctions neurologiques (absence d'IgIV)	Faible	Non recommandé 1-, 2-, 3- Non recommandé	Maladie neuro-dégénérative héréditaire rare, pouvant menacer le pronostic vital	Non	Non disponible	- Ne pas recommander les IgIV.
Amyotrophie diabétique						
Aucune conclusion ne peut être tirée, par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandations divergentes et hétérogénéité des libellés de l'indication dans les GPC 1- Non recommandé pour neuropathie diabétique, mononeuropathie, neuropathie proximale d'un membre inférieur 2- Absence de recommandation pour neuropathie diabétique auto-immune proximale 3- Situation exceptionnelle pour amyotrophie diabétique [neuropathie diabétique proximale ou radiculoplexoneuropathie diabétique lombo-sacrée], chez les patients présentant une douleur réfractaire ou une faiblesse musculaire progressive et chez lesquels les stéroïdes sont inefficaces ou contre-indiqués	Maladie habituellement monophasique, rare, symptômes asymétriques, amélioration spontanée graduelle	Non	145 g d'IgIV pour 1 patient (% non comptabilisé du nombre total de grammes administrés en neurologie)	- Les données scientifiques ne permettent pas de fournir une conclusion qui appuie ou réfute l'utilisation des IgIV.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
Dermatomyosite						
Amélioration statistiquement significative de la force musculaire chez les patients réfractaires aux corticostéroïdes (placébo)	Faible	Recommandé par les 3 GPC 1- Option de traitement, en association avec les autres traitements immunosuppresseurs, pour les patients qui n'ont pas répondu de façon adéquate. Recommandé, en association, en tant qu'agent d'épargne des stéroïdes. Les IgIV peuvent être considérées conjointement avec d'autres agents pour le traitement de la dermatomyosite sévère menaçant le pronostic vital. Non recommandées en monothérapie 2- Recommandé pour les patients avec faiblesse musculaire importante; ou dysphagie et échec des corticostéroïdes et autres agents immunosuppresseurs 3- Recommandé pour les patients avec faiblesse musculaire importante ne répondant pas aux corticostéroïdes et autres traitements immunosuppresseurs	Myopathie inflammatoire idiopathique rare, caractérisée par une atteinte musculaire et cutanée. Survient généralement à l'âge adulte, mais il existe une forme juvénile	Non	43 955 g d'IgIV pour 88 patients (9 % du nombre total de grammes administrés en neurologie)	- Le traitement habituel est l'administration de corticostéroïdes, le plus souvent associés à un immunosuppresseur à titre d'agent d'épargne des stéroïdes. Il n'est pas nécessaire de préciser les traitements de 1 ^{re} intention dans le GUO, car les médecins spécialistes qui traitent des patients atteints de dermatomyosite les connaissent. - Les IgIV ne devraient pas être administrées en 1 ^{re} intention ni en monothérapie. - Toutefois, elles doivent pouvoir être utilisées en traitement initial de 1 ^{re} intention pour les patients présentant une faiblesse sévère comprenant une dysphagie oropharyngée, et dans des situations particulières comme en cas de sclérodermie. En effet, les patients avec sclérodermie sont à risque de crise rénale sclérodermique en présence de corticostéroïdes d'un dosage supérieurs à 15 mg <i>po die</i> . L'introduction des IgIV au diagnostic de dermatomyosite permet de réduire l'utilisation des corticostéroïdes (doses et durée). - Pour la dermatomyosite juvénile, il n'est pas nécessaire d'élaborer des recommandations distinctes de celles proposées pour la forme adulte. Toutefois, les IgIV doivent pouvoir être administrées en traitement initial de 1 ^{re} intention en cas de vasculite gastro-intestinale ou d'ulcères cutanés. En effet, la forme juvénile peut présenter une atteinte gastro-intestinale, associée à une mortalité élevée si elle n'est pas traitée énergiquement. Les ulcères cutanés sont souvent le reflet d'une atteinte gastro-intestinale.
Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)						
Aucune conclusion ne peut être tirée	Insuffisant	Recommandé par 2 des 3 GPC 1- Option de traitement en cas d'échec d'un	Maladie inflammatoire démyélinisante du	Non	Non disponible	- Les preuves scientifiques sont limitées, mais les études de cas et séries de cas, ainsi que l'expérience clinique, suggèrent l'existence d'une réponse chez certains patients.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
par manque de données probantes		traitement de 1 ^{re} intention par corticostéroïdes à haute dose, ou lorsque les corticostéroïdes sont contre-indiqués. En cas de rechute, option de traitement pour le sevrage de la dépendance aux corticostéroïdes ou en cas de non-réponse ou de contre-indication aux stéroïdes 2- Absence de recommandation 3- En cas de non-réponse ou de contre-indication aux corticostéroïdes	système nerveux central, rare, principalement monophasique. Contexte post-infectieux ou post vaccinal. Concerne essentiellement les enfants et jeunes adultes			- Les corticostéroïdes constituent le traitement habituel de 1 ^{re} intention. Toutefois, comme certains patients n'y répondent pas, les IgIV peuvent être envisagées ainsi qu'en cas d'échec du sevrage des corticostéroïdes. - La maladie étant monophasique, on ne peut donc pas parler de dépendance aux corticostéroïdes. Si un deuxième épisode d'ADEM survient, il est traité comme le premier épisode.
Encéphalite auto-immune						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Envisageable en situation exceptionnelle par 1 des 3 GPC 1- Non examiné 2- Absence de recommandation 3- En situation exceptionnelle pour l'encéphalite limbique non paranéoplasique ou paranéoplasique	Trouble inflammatoire sévère du cerveau, rare, pouvant laisser des séquelles irréversibles. Existence de plusieurs sous-types, associés à la présence d'anticorps dirigés contre les protéines synaptiques ou de surface neuronale (NMDAR, LGI1, CASPR2, etc.)	Non	Non disponible	- Les preuves scientifiques sont limitées, mais des études de cas et l'expérience clinique suggèrent l'existence d'une bonne réponse des patients avec les IgIV, seules ou en association avec d'autres immunothérapies. - Les IgIV devraient pouvoir être administrées précocement, avant la disponibilité des tests sanguins, car les symptômes de l'encéphalite auto-immune mènent souvent à des situations catastrophiques avec des dommages permanents. Un traitement précoce peut sauver la vie du patient et fait toute la différence pour s'assurer d'un bon pronostic de rétablissement. - Il a été observé dans la région de Québec que, dans la majorité des cas de suspicion d'encéphalite auto-immune, les résultats des tests sanguins montraient des anticorps positifs. - Ce champ d'étude est en développement rapide, et de nouveaux anticorps seront probablement découverts. Il est impératif de permettre aux neurologues d'appliquer leur jugement clinique en matière d'ordonnances d'IgIV. Par ailleurs, si le traitement s'avère inefficace, il y aura arrêt du traitement.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
Encéphalite de Rasmussen						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandé par 2 des 3 GPC 1- Option provisoire à court terme. Non recommandée à long terme, car la chirurgie est le traitement de référence 2- Envisageable lorsque toutes les autres options thérapeutiques ont échoué 3- En situation exceptionnelle uniquement	Maladie cérébrale inflammatoire rare, principalement infantile, avec symptômes sévères et invalidants (épilepsie, hémiparésie, déficit neurologique)	Non	Non disponible	- Les preuves scientifiques sont limitées, mais les études de cas et séries de cas, ainsi que l'expérience clinique, suggèrent l'existence d'une réponse chez certains patients. - Les IgIV sont réservées en cas d'échec des antiépileptiques ou de progression du déficit moteur, lorsque la chirurgie est contre-indiquée.
Maladie d'Alzheimer						
Absence de différence statistiquement significative concernant les fonctions cognitives et les activités de la vie quotidienne, chez des patients atteints de la forme légère à modérée de la maladie (placébo)	Modéré	Non recommandé 1- Non examiné 2- Non recommandé 3- Non examiné	Maladie cérébrale dégénérative primitive, relativement fréquente	Non	Non disponible	- Cette indication avait été ciblée, car des essais de phase II avaient montré des résultats prometteurs avec les IgIV. Les enjeux étaient importants compte tenu de la taille de la population potentielle. Cependant, les résultats d'un essai de phase III, non publiés, se sont montrés négatifs. - Ne pas recommander les IgIV pour cette indication.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
Myasthénie grave						
Exacerbation ou crise Amélioration statistiquement significative de la force musculaire pour les patients avec atteinte de modérée à sévère (placébo). Absence de différence statistiquement significative concernant la force musculaire (échange plasmatique ou corticostéroïdes)	Faible	Exacerbation ou crise : recommandé par les 3 GPC 1- Option de traitement en cas d'exacerbation sévère ou de crise myasthénique. Peuvent être considérées pour stabiliser les patients avant chirurgie. Nouveau-nés : option de traitement pour les cas sévères 2- En cas d'exacerbation aiguë [crise myasthénique] ou avant chirurgie ou thymectomie 3- En remplacement des échanges plasmatiques en cas d'exacerbation aiguë (crise myasthénique) ou avant une chirurgie ou thymectomie	Maladie auto-immune rare, caractérisée par une faiblesse musculaire fluctuante et une fatigabilité des muscles. Les crises aiguës peuvent engager le pronostic vital, car elles entraînent des difficultés à déglutir ou à respirer	Non	97 202 g d'IgIV pour 182 patients (20 % du nombre total de grammes administrés en neurologie)	- Les IgIV devraient être recommandées à court terme pour les patients avec exacerbation sévère, en cas de crise myasthénique ou avant une chirurgie chez les patients dont la maladie est mal contrôlée. Le pronostic vital peut être engagé dans ces situations. Il existe un consensus international pour considérer les IgIV en traitement de choix, au même titre que les échanges plasmatiques. Les corticostéroïdes et les autres immunosuppresseurs ont un délai d'action trop important pour être utiles. Les corticostéroïdes sont relativement contre-indiqués chez les patients en crise ou crise imminente en raison d'un risque de détérioration dans la première semaine, qui peut précipiter la crise. Le traitement des symptômes (p. ex. soins intensifs ou intubation) n'est pas suffisant. - Les IgIV peuvent être considérées en entretien, en cas de non-réponse, intolérance ou contre-indication par rapport aux traitements reconnus. Les traitements de 1 ^{re} intention sont les corticostéroïdes et les anticholinestérases (pyridostigmine). Il n'est pas nécessaire de préciser ces traitements dans le GUO, car les médecins spécialistes qui traitent des patients atteints de myasthénie grave en traitement d'entretien les connaissent.
	Insuffisant	Forme chronique : recommandations divergentes 1- Non recommandé en traitement d'entretien. Nouveau-nés : option de traitement pour les cas sévères. 2- Lorsque les autres traitements immunosuppresseurs sont inefficaces ou inappropriés, ou lorsque la faiblesse du patient requiert une hospitalisation. 3- En traitement d'entretien, pour les patients atteints de myasthénie grave modérée ou sévère, lorsque les autres traitements sont				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
		inefficaces ou que leurs effets secondaires sont intolérables				
Myosite à corps d'inclusion						
Absence de différence statistiquement significative concernant la force musculaire (placébo)	Modéré	Recommandations divergentes 1- Non recommandé 2- Recommandé pour les patients atteints d'une dysphagie sévère affectant la nutrition. Non recommandé pour les patients dont la maladie progresse rapidement 3- Recommandé pour les patients atteints de dysphagie affectant les fonctions ou pour ceux dont la maladie progresse rapidement. Non recommandé pour traiter la faiblesse musculaire	Myopathie inflammatoire des muscles squelettiques, rare, caractérisée par une faiblesse musculaire progressivement invalidante et une dysphagie pouvant être sévère. Ne menace pas le pronostic vital	Non	4 500 g d'IgIV pour 7 patients (0,9 % du nombre total de grammes administrés en neurologie)	- N'est globalement pas une indication d'administration des IgIV, mais il faut en permettre l'utilisation pour les rares patients présentant une dysphagie sévère. - Les traitements immunosuppresseurs ne sont pas efficaces et peuvent aggraver la maladie.
Neuromyérite optique						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandations divergentes 1- Non examiné 2- Non recommandé 3- En situation exceptionnelle uniquement	Maladie inflammatoire démyélinisante du SNC, rare, caractérisée par des épisodes récurrents de névrite optique et de myélite transverse. Touche généralement les jeunes adultes, et évolue par poussées vers un handicap pouvant être sévère	Non	4 770 g d'IgIV pour 6 patients (1,0 % du nombre total de grammes administrés en neurologie)	- Les données scientifiques ne permettent pas d'énoncer une conclusion qui appuie ou réfute l'administration des IgIV. - Il existe d'autres traitements qui sont préférés aux IgIV.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
Neuropathie motrice multifocale						
Amélioration statistiquement significative de la force musculaire (placébo)	Modéré	Recommandé par les 3 GPC	Affection rare caractérisée par une faiblesse progressive des membres, en particulier des mains et des bras	Oui	50 473 g d'IgIV pour 71 patients (10,4 % du nombre total de grammes administrés en neurologie)	- Les IgIV doivent être recommandées en 1 ^{re} intention. - Les corticostéroïdes et les échanges plasmatiques ne sont pas recommandés (inefficaces et parfois effet délétères).
Amélioration de l'incapacité, avec résultats contradictoires concernant la significativité statistique (placébo)	Faible	1- Recommandé en 1 ^{re} intention 2- Recommandé pour les patients atteints de neuropathie motrice multifocale, avec ou sans bloc de conduction, qui ont une détérioration fonctionnelle importante 3- Recommandé en 1 ^{re} intention				
Neuropathie paranéoplasique						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Envisageables en option de traitement par 1 seul des 3 GPC et hétérogénéité des libellés de l'indication dans les GPC 1- Non examiné 2- Absence de recommandation 3- Option de traitement pour neuropathie sensorielle paranéoplasique subaiguë, encéphalite limbique paranéoplasique ou dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique, chez cas sélectionnés, en association avec traitements tumoraux si ceux-ci n'ont pas	Groupe hétérogène de syndromes, caractérisés par des lésions nerveuses chez des patients atteints de cancer, non provoquées par une propagation directe du cancer dans le nerf ou par d'autres causes évidentes. Atteintes	Non	Non disponible	- Les données scientifiques ne permettent pas d'énoncer une conclusion qui appuie ou réfute l'administration des IgIV. - Elles peuvent cependant être considérées comme adjuvant à d'autres agents thérapeutiques pour certaines formes de neuropathies paranéoplasiques (en particulier les neuropathies sensitives pures subaiguës).

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
		amélioré les symptômes neurologiques; échec ou contre-indication des autres traitements immunomodulateurs; si caractéristiques neurologiques justifient intervention urgente	habituellement irréversibles et graves, d'installation rapide			
Neuropathie paraprotéïnémique IgM						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandations divergentes 1- Non recommandé 2- Option de traitement chez les patients qui ont un handicap important lié à la maladie 3- Rôle thérapeutique émergent	Neuropathie associée à une paraprotéine IgM (Ig anormale présente en excès relatif dans le sang), habituellement démyélinisante, chronique et lentement progressive	Non	Non disponible	- En accord avec la conclusion du GPC canadien de ne pas recommander les IgIV.
Polymyosite						
Amélioration statistiquement significative de la force musculaire (comparaison intragroupe avant-après traitement)	Faible	Recommandé par les 3 GPC 1- Option de traitement pour les patients qui ne répondent pas aux traitements de 1 ^{re} intention (corticostéroïdes) 2- Recommandé pour les patients avec faiblesse musculaire importante; ou dysphagie et échec des corticostéroïdes et autres agents immunosuppresseurs 3- Recommandé pour les patients avec faiblesse musculaire importante et qui ne répondent pas aux corticostéroïdes et autres agents immunosuppresseurs	Myopathie inflammatoire idiopathique rare, caractérisée par une faiblesse musculaire, et survenant quasi exclusivement à l'âge adulte	Non	Non disponible	- Les commentaires et recommandations concernant la dermatomyosite sont valables pour la polymyosite. - La classification des myopathies inflammatoires est en cours de révision. La nouvelle nomenclature fait apparaître de nouveaux types de myosite dont les myopathies nécrosantes à médiation immunitaire. Celles-ci constituent un sous-type de polymyosite et elles doivent pouvoir être traitées par les IgIV.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
Polyneuropathie des soins intensifs						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Non recommandé 1-, 2-, 3- Non recommandé	Complication fréquente des soins intensifs, qui dégrade la condition des patients, augmente la mortalité et ralentit le rétablissement	Non	Non disponible	- En accord avec les 3 GPC de ne pas recommander les IgIV. - Selon le GPC canadien, la justification pathobiologique d'administrer les IgIV pour cette indication est faible. - Preuve scientifique limitée à une petite série de cas dans laquelle aucune amélioration n'a été rapportée après l'administration des IgIV.
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)						
Amélioration statistiquement significative de l'incapacité (placébo)	Élevée	Recommandé par les 3 GPC 1- Recommandé en traitement de court terme pour l'apparition nouvelle de PIDC ou en cas de rechute. Option en traitement d'entretien, en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs 2- Recommandé en cas d'altération fonctionnelle importante empêchant les activités quotidiennes habituelles 3- Recommandé en 1 ^e intention, lorsque la progression est rapide, que la marche est compromise ou en cas d'altération fonctionnelle importante	Neuropathie périphérique démyélinisante acquise, rare, d'évolution chronique progressive ou de type poussée-rémission, qui peut conduire à une invalidité et morbidité importante	Non	194 578 g d'IgIV pour 323 patients (40,0 % du nombre total de grammes administrés en neurologie)	- Les IgIV sont efficaces dans les cas de PIDC, et il est important d'éviter autant que possible le recours aux corticostéroïdes (en particulier par voie orale) en raison de leur profil d'effets indésirables. Ceux-ci sont généralement donnés en ajout aux IgIV, lorsque la réponse n'est pas satisfaisante. - Recommander les IgIV en traitement initial de première intention pour les patients avec incapacité modérée ou sévère, et en traitement d'entretien pour les patients répondeurs, en monothérapie ou en association avec des traitements immunosuppresseurs. - Le diagnostic de PIDC est difficile à établir et il pourrait exister un surdiagnostic.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
Sclérose en plaques (SP)						
SP rémittente Diminution statistiquement significative du taux de rechute (placébo)	Faible	SP rémittente : recommandations divergentes 1- Option en cas d'échec ou de contre-indication aux traitements immunomodulateurs standards. Si évolution rapide de la maladie, traitements immunosuppresseurs à considérer en première intention 2- Non recommandé 3- Recommandé à court terme, en cas de grossesse ou postpartum immédiat lorsque les autres traitements immunomodulateurs sont contre-indiqués, ou pour jeunes patients avec forme sévère de la maladie si échec d'autres traitements ou rechute sévère ne répondant pas à de hautes doses de méthylprednisolone	Maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central, chronique, non rare, survenant généralement chez le jeune adulte	Non	310 g d'IgIV pour 2 patients (0,1 % du nombre total de grammes administrés en neurologie)	- SP rémittente : il existe d'autres traitements plus efficaces que les IgIV. Elles peuvent être considérées en 2 ^e intention, chez des patients sélectionnés, en cas de non-réponse, intolérance ou contre-indication aux traitements reconnus, ou en situation particulière telle que la grossesse. Le post-partum n'est pas une situation à reconnaître ici, car il est déjà inclus dans le libellé de recommandation ci-dessus.
SP primaire progressive Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	SP primaire progressive ou SP secondaire progressive : non recommandé 1-, 2-, 3- Non recommandé				- SP primaire progressive ou SP secondaire progressive : en accord avec les 3 GPC de ne pas recommander les IgIV.
SP secondaire progressive Absence de	Modéré					

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
différence statistiquement significative concernant progression de la maladie (placébo)						
Sclérose latérale amyotrophique						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Non recommandé 1-, 2-, 3- Non recommandé	Maladie neuro dégénérative grave et rare, débutant vers l'âge de 60-65 ans, rapidement progressive	Non	Non disponible	- En accord avec les 3 GPC de ne pas recommander les IgIV. - Preuve scientifique limitée à 2 séries de cas dans lesquelles il n'a été observé aucune amélioration de la force musculaire ou du ralentissement de la progression de la maladie après l'administration d'IgIV.
Syndrome de Guillain-Barré						
Absence de différence statistiquement significative concernant l'incapacité (échanges plasmatiques)	Élevé	Recommandé par les 3 GPC 1- Recommandé dans les 2 premières semaines pour les patients avec symptômes de sévérité ≥ grade 3 (marche avec aide) ou pour les patients avec symptômes de sévérité < grade 3 mais continuant à progresser. Option pour les patients qui ont répondu initialement aux IgIV et connaissent une rechute des symptômes. Ces recommandations s'appliquent aux patients atteints de variantes du syndrome comme le syndrome de Miller-Fisher 2- Recommandé en cas d'incapacité importante (grade 4) ou de progression de la maladie. Le traitement devrait être amorcé le	Neuropathie démyélinisante du système nerveux périphérique, rare, survenant généralement dans un contexte post-infectieux. Évolution monophasique, avec rechutes possibles mais rares. Symptômes culminent au cours des 2 premières semaines, de	Oui	34 063 g d'IgIV pour 166 patients (7,0 % du nombre total de grammes administrés en neurologie)	- Efficacité équivalente des IgIV et des échanges plasmatiques. À court terme, l'innocuité semble comparable. Toutefois, les échanges plasmatiques sont moins recommandés chez les enfants en raison des risques associés au cathéter veineux central. - Les IgIV doivent être recommandées pour les patients avec atteinte modérée ou sévère, et de préférence dans les 2 semaines suivant l'apparition des symptômes. - L'accès aux échanges plasmatiques n'est pas toujours facile, même dans les centres où ils sont disponibles (problème d'horaire ou de disponibilité d'infirmières formées). - Le choix du traitement devrait prendre en considération les coûts.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
		plus tôt possible, de préférence dans les 2 premières semaines de la maladie 3- Recommandé pour le syndrome et ses variantes, en cas d'incapacité importante et de progression de la maladie	sévérité variable d'une personne à l'autre. Récupération totale dans la majorité des cas, mais séquelles possibles pour cas sévères. Décès rare			
Syndrome de la personne raide						
Amélioration des symptômes (placébo)	Faible	Recommandé par les 3 GPC 1- Recommandé en option de traitement en cas d'échec ou de contre-indications aux médicaments GABAergiques. 2- Recommandé en cas d'échec des autres traitements 3- Traitement de 1 ^o intention chez les patients qui ont un handicap fonctionnel important et dont le diagnostic a été vérifié par un neurologue	Maladie neurologique rare et grave menaçant le pronostic vital	Non	1 085 g d'IgIV pour 3 patients (0,2 % du nombre total de grammes administrés en neurologie)	- En accord avec les recommandations du GPC canadien stipulant les IgIV en option de traitement. - Pathologie rarissime (en 25 ans de pratique, un des experts a traité 1 cas).
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton						
Amélioration statistiquement significative de la force musculaire (placébo)	Faible	Recommandé par les 3 GPC 1- Option de traitement 2- Recommandé en cas d'exacerbation aiguë, ou lorsque les autres traitements immunosuppresseurs sont inefficaces ou inappropriés, ou lorsque la faiblesse requiert une hospitalisation, ou avant chirurgie ou thymectomie (idem myasthénie grave)	Maladie auto-immune de la transmission neuromusculaire, rare, associée à un cancer dans la majorité des cas (forme paranéoplasique)	Non	2 739 g d'IgIV pour 7 patients (0,6 % du nombre total de grammes administrés en neurologie)	- Le seul essai sur lequel repose l'administration des IgIV a été réalisé chez des patients non paranéoplasiques, or la forme paranéoplasique est la plus couramment rencontrée en pratique. - La 3,4 diaminopyridine est d'accès difficile au Québec (nécessité d'une autorisation spéciale de Santé Canada), et elle a des effets indésirables importants (diminution du seuil convulsif) et de nombreuses contre-indications. - Les IgIV peuvent être administrées en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [†]	Commentaires des membres du comité consultatif
		3- Recommandé à court terme pour les patients sévèrement atteints de la forme non paranéoplasique, en cas d'échec des autres traitements (3,4-diaminopyridine)				
Syndrome opsomyoclonique						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandé par 2 des 3 GPC 1- Option de traitement 2- Absence de recommandation 3- Traitement d'entretien à long terme, en association avec les traitements antitumoraux, à l'exclusion des adultes atteints d'une forme paranéoplasique	Syndrome paranéoplasique grave et rare, touchant les enfants et les adultes	Non	Non disponible	- Les IgIV sont à considérer en option de traitement compte tenu de la gravité de la maladie.
Syndrome polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées (POEMS)						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Non recommandé 1- Non recommandé 2- Absence de recommandation 3- Non examiné	Syndrome rare, pouvant affecter le pronostic vital	Non	Non disponible	- En accord avec les recommandations du GPC canadien de ne pas recommander les IgIV. - Les IgIV peuvent avoir un effet délétère, puisque les patients présentent une hypercoagulabilité et sont donc plus à risque de thrombose. - D'autres traitements ont montré un bénéfice (radiothérapie, greffe de cellules souches autologues).
Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)						
Aucune conclusion ne	Insuffisant	Recommandé par 2 des 3 GPC	Affections neuropsychiatriques	Non	Non disponible	- Diagnostic controversé et complexe. - Au Québec, les IgIV ne sont habituellement pas prescrites pour

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015) [*]	Commentaires des membres du comité consultatif
peut être tirée par manque de données probantes		1- Option de traitement 2- Absence de recommandation 3- En situation exceptionnelle uniquement	auto-immunes infantiles, associées à une infection à streptocoques			cette indication. - Les données scientifiques ne permettent pas d'énoncer de conclusion qui appuie ou réfute l'administration des IgIV.
Trouble du spectre de l'autisme						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Non recommandé 1-, 3 Non recommandé 2- Non examiné	Troubles neuro développementaux qui se manifestent dans l'enfance, non rares	Non	Non disponible	- Selon le GPC canadien, la justification pathobiologique de l'administration des IgIV est très limitée pour cette indication, et il manque de données comparatives portant sur un effectif suffisant de patients et de volontaires non atteints. - En accord avec les recommandations des GPC canadien et australien de ne pas recommander les IgIV pour cette indication.

ADEM : *Acute disseminated encephalomyelitis*; CASPR2 : *anti-Contactin-associated protein-2*; GPC : guide de pratique clinique; GUO : guide d'usage optimal; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; IgM : immunoglobulines M; LGI1 : *anti-Leucine-rich, glioma-inactivated protein-1*; NMDAR : anticorps antirécepteurs N-méthyl-D-aspartate (anti-NMDAR); SNC : système nerveux central

* Les données médico-administratives (2014-2015) proviennent de la base de données *Trace Line* à partir de 30 banques de sang sur les 97 existantes au Québec. Elles ont été analysées par l'INSPQ et sont extraites d'un rapport non publié [INSPQ, 2015].

DISCUSSION

Bilan des principaux constats

Les données recensées dans la littérature scientifique concernant l'efficacité des Ig et visant à formuler des recommandations sur leur usage optimal en neurologie portent quasi exclusivement sur les IgIV. Les résultats des revues systématiques [INESSS, 2017] permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé modéré ou élevé, que les IgIV sont efficaces pour trois indications, soit la PIDC, la neuropathie motrice multifocale et le syndrome de Guillain-Barré. Ces indications sont homologuées par Santé Canada, et elles correspondent à des maladies rares pour lesquelles l'administration des IgIV est recommandée par tous les GPC retenus.

Les résultats des revues systématiques [INESSS, 2017] suggèrent, avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgIV sont efficaces pour six indications. Parmi celles-ci, les recommandations des GPC et les données expérientielles convergeaient pour recommander les IgIV en deuxième intention pour cinq indications, soit pour la dermatomyosite, la polymyosite, la sclérose en plaques rémittente, le syndrome de la personne raide et le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. Par ailleurs, pour une indication, soit la myasthénie grave (exacerbation, aggravation), les données expérientielles plaident pour recommander les IgIV en première intention en cas d'exacerbation sévère, de crise myasthénique ou en préparation à une chirurgie, compte tenu de la gravité de la maladie et du caractère inapproprié des autres options de traitement dans ces situations.

Les résultats des revues systématiques [INESSS, 2017] permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé modéré ou faible, à l'efficacité insuffisante des IgIV pour quatre indications, soit la maladie d'Alzheimer, la myosite à corps d'inclusion, la sclérose en plaques secondaire progressive et l'adrénoleucodystrophie. Il convient, pour ces quatre indications, de ne pas recommander l'administration des IgIV. Toutefois, selon les données expérientielles, les IgIV pourraient être considérées en cas de myosite à corps d'inclusion avec dysphagie sévère.

Enfin, les résultats des revues systématiques [INESSS, 2017] révèlent que, pour plus de la moitié des indications neurologiques étudiées, soit 14 indications, le niveau de preuve est insuffisant pour formuler des conclusions à propos de l'efficacité des IgIV. Ces constats s'expliquent, notamment, par le fait que la plupart de ces 14 indications sont très rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'ECRA avec un effectif suffisant de patients ou, le cas échéant, par l'existence de résultats contradictoires issus d'ECRA de petite taille. Toutefois, l'analyse de l'ensemble des données disponibles permet une lecture différenciée.

- Pour 3 indications, soit l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), le syndrome opsomyoclonique et l'encéphalite de Rasmussen, la triangulation des données scientifiques avec les recommandations de bonne pratique clinique et les données expérientielles fournies par les experts plaide en faveur d'un effet clinique bénéfique des IgIV, avec un usage en deuxième intention.

- Pour 1 indication, soit la myasthénie grave chronique, seules les données expérientielles et les recommandations de 2 GPC sur 3 permettent d'envisager l'usage des IgIV en deuxième intention compte tenu de la gravité de cette affection.
- Pour 5 indications : l'amyotrophie diabétique, l'encéphalite auto-immune, la neuromyéélite optique, la neuropathie paranéoplasique et les troubles PANDAS, la triangulation des données n'a pas permis de formuler des recommandations permettant de soutenir ou de réfuter l'administration des IgIV. Toutefois, pour l'encéphalite auto-immune et certaines formes de neuropathie paranéoplasique (en particulier les neuropathies sensitives pures subaiguës), les données expérientielles permettent d'envisager l'administration des IgIV compte tenu de la gravité de ces affections.
- Pour 5 indications, soit la neuropathie paraprotéïnémique IgM, la polyneuropathie des soins intensifs, la sclérose en plaques primaire progressive, la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome POEMS et le trouble du spectre de l'autisme, l'administration des IgIV ne devrait pas être recommandée, car la triangulation des données suggère un manque d'efficacité des IgIV, une justification physiopathologique insuffisante de leur usage, voire un effet potentiellement délétère.

Les données scientifiques relatives à l'innocuité indiquent que la majorité des réactions transfusionnelles survenant après l'administration d'IgIV sont non graves. Différentes réactions graves, habituellement rares, ont toutefois été rapportées dans la littérature scientifique ou au système d'hémovigilance du Québec. 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 FDA au cours des dernières années.

Les résultats des revues systématiques [INESSS, 2017] permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgSC sont efficaces pour deux indications : la PIDC et la neuropathie motrice multifocale, chez des patients préalablement traités par IgIV et répondeurs à celles-ci. Toutefois, la dose optimale d'IgSC à retenir au moment du passage des IgIV aux IgSC n'est pas complètement déterminée.

Après triangulation, les données scientifiques, de bonne pratique clinique et expérientielles convergent pour recommander une dose d'IgIV de 2 g/kg de poids corporel en traitement initial, administrée sur 2 à 5 jours. Elles sont en revanche plus disparates concernant le schéma posologique optimal à retenir pour un traitement d'entretien. L'évaluation de la réponse clinique, à fréquence régulière, apparaît comme un facteur déterminant du choix du schéma posologique le plus approprié. Les experts du comité consultatif ont insisté, à l'image de l'information trouvée dans les GPC, sur l'intérêt de tenter une réduction des doses pour les patients qui requièrent un traitement d'entretien par IgIV, et dont l'état clinique est stabilisé.

Implications pour le système de santé et implications pour la recherche

Ce projet a permis de formuler des recommandations cliniques centrées sur le repérage d'indications neurologiques pour lesquelles l'administration des IgIV est appropriée.

Toutefois, comme souligné ci-dessus, la plupart des indications ont actuellement un niveau de preuve faible ou insuffisant pour juger de l'efficacité des IgIV. Les résultats de futurs ECRA multicentriques pourraient ainsi modifier les recommandations d'usage des IgIV pour plusieurs indications.

Au cours de la réalisation du projet, les experts du comité consultatif ont souligné que des affections relativement nouvelles auparavant sous diagnostiquées font l'objet d'une reconnaissance grandissante dans la littérature scientifique : les myopathies nécrosantes à médiation immunitaire et l'encéphalite auto-immune. Les IgIV montreraient des résultats cliniques intéressants chez les patients atteints de ces affections. Les experts ont souligné que, même si l'efficacité des IgIV n'avait pas été prouvée, il était très important de ne pas limiter leur accès en traitement initial lorsque le pronostic vital est mauvais et qu'aucun traitement ne s'est révélé efficace. Toutefois, l'administration des IgIV en traitement d'entretien devrait être encadrée.

L'expérience concernant l'usage des IgSC rapportée par les experts pour quelques usagers et par la patiente membre du comité consultatif, atteinte de PIDC, apparaît positive. Toutefois, les données scientifiques soutenant l'administration des IgSC pour des indications neurologiques sont de niveau de preuve jugé faible et elles portent uniquement sur deux indications : la PIDC et la neuropathie motrice multifocale. Des ECRA supplémentaires, comparant l'efficacité et l'innocuité des IgSC par rapport aux IgIV, permettraient de tirer des conclusions avec un niveau de preuve plus élevé. L'administration des IgSC pourrait, dans certains cas, apporter une amélioration de la qualité de vie des patients, notamment lorsque les perfusions entraînent des déplacements fréquents et de longue durée. Une démarche pourrait être entreprise pour favoriser l'administration des IgSC à domicile, chez des patients sélectionnés, avec l'aide des infirmières en soutien à domicile. Le rôle précis que celles-ci pourraient jouer serait à définir dans un guide de pratique particulier. Selon les experts du comité consultatif, suivant l'exemple de certains pays, l'administration d'IgIV au domicile des patients pourrait également être considérée.

Pour optimiser l'impact des recommandations cliniques, une stratégie de mise en œuvre devrait être définie conjointement avec le MSSS, par l'intermédiaire de la DBBM, le CCNMT, Héma-Québec, les établissements de santé, l'INSPQ et la communauté médicale directement touchée par l'administration des IgIV en neurologie. Cette stratégie devrait reposer, notamment, sur l'établissement d'un système fiable de suivi et d'analyse des ordonnances d'IgIV. Pour ce faire, il serait nécessaire, d'une part, de généraliser la disponibilité d'ordonnances électroniques dont un certain nombre de champs devraient être remplis *a minima*. D'autre part, la qualité globale de la base de données *Trace Line* devrait être améliorée.

En effet, dans le cadre du présent projet, il avait initialement été prévu d'étudier le rendement économique des IgIV comparativement aux autres options thérapeutiques pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré chez les adultes atteints de cette maladie. Une analyse de minimisation des coûts a été entreprise à partir de la base *Trace Line*, mais elle n'a pu être menée à son terme en raison, notamment, des limites de cette base de données. Il est ainsi apparu que le numéro RAMQ de l'utilisateur (ou un identifiant unique anonymisé) n'était pas disponible dans les extractions réalisées à partir de *Trace Line*, et que seul le numéro d'utilisateur de l'installation pouvait être employé pour obtenir le nombre de perfusions effectuées ou le nombre total de grammes d'IgIV administrés à un

même individu. De fait, il a été impossible de repérer les patients qui recevraient des perfusions dans deux installations différentes sous des numéros différents. Cette situation pourrait être améliorée s'il existait un jumelage entre *Trace Line* et les banques clinico-administratives. L'absence de standardisation du libellé des indications entrées dans *Trace Line* a par ailleurs compliqué l'interprétation des données. Enfin, il a été constaté que le poids des usagers n'était pas toujours indiqué ou fiable : pour plus de 12 % de patients atteints du syndrome de Guillain-Barré qui avaient reçu au moins une perfusion d'IgIV, le poids indiqué était de 1 kg.

Forces et limites de l'évaluation

Une des forces principales de cet avis repose sur sa méthodologie rigoureuse et transparente ainsi que sur des sources de données nombreuses et diversifiées. Les données scientifiques comprennent un total de 28 revues systématiques, élaborées à partir d'une recherche exhaustive de la littérature scientifique, une évaluation de la qualité de chaque document retenu ainsi qu'une synthèse et une analyse critique des résultats observés. À ces données se sont ajoutées des recommandations de bonne pratique clinique dont la qualité a été évaluée à partir d'une grille reconnue, et une analyse des données contextuelles et expérientielles intégrant l'opinion d'experts québécois. La triangulation 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.

La principale limite de cette évaluation tient à la faiblesse des données scientifiques disponibles pour évaluer l'efficacité des IgIV dans la majorité des indications étudiées. En effet, 22 indications sont associées à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant, à partir des études primaires publiées. Pour les indications avec un niveau de preuve faible, les ECRA recensés étaient le plus souvent isolés, réalisés sur de faibles effectifs, et ils ne répondaient pas aux standards méthodologiques de l'INESSS. Par ailleurs, la pertinence clinique de leurs résultats n'était pas systématiquement discutée par les auteurs. Pour les indications avec un niveau de preuve insuffisant, les données reposent essentiellement sur des séries de cas ou des études de cas, ou sur des ECRA dont les résultats ne permettent pas de formuler une conclusion. Pour ces 22 indications associées à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant, les recommandations des GPC et l'avis des experts comme sources de données ont eu un poids plus important que pour les autres indications dans l'élaboration des recommandations.

RECOMMANDATIONS

Les recommandations cliniques de l'INESSS sur l'usage optimal des IgIV en neurologie 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 (neurologie, neuropédiatrie, hématologie, oncologie, rhumatologie, sciences infirmières) ainsi que l'expérience de vécu d'une patiente. Des données contextuelles ont également été considérées. La triangulation 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 neurologues, neuropédiatres et autres spécialistes traitant des indications neurologiques auto-immunes traitées par IgIV. L'argumentaire scientifique, contextuel et expérientiel qui a conduit aux recommandations cliniques est présenté au tableau 3 dans la section portant sur les résultats.

Les recommandations de mise en œuvre ont été élaborées à la suite d'échanges avec les différentes parties prenantes, dont le comité de suivi et le comité de gouvernance. Elles visent à favoriser l'appropriation des recommandations cliniques et s'adressent principalement au MSSS, à Héma-Québec et aux établissements de santé.

Les recommandations relatives à l'évaluation et au suivi des IgIV ont été élaborées à la suite des constats provenant de l'analyse de la base de données *Trace Line*. Elles ont été bonifiées par les membres du comité de suivi. Ces recommandations s'adressent principalement au MSSS et à l'INSPQ.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Indications pour lesquelles les IgIV sont recommandées et conditions d'usage
Myasthénie grave <ul style="list-style-type: none">• Les IgIV sont recommandées en cas d'exacerbation sévère, de crise myasthénique ou en préparation à une chirurgie chez les patients dont la maladie est mal contrôlée.
Neuropathie motrice multifocale <ul style="list-style-type: none">• Les IgIV sont recommandées en première intention.
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) <ul style="list-style-type: none">• Les IgIV sont recommandées en traitement initial de première intention chez les patients dont l'incapacité est modérée ou sévère.• Les IgIV peuvent être considérées en traitement d'entretien, en monothérapie ou en association avec des traitements immunosuppresseurs chez les patients répondeurs aux IgIV.
Syndrome de Guillain-Barré (ou variantes, dont le syndrome de Miller-Fisher) <ul style="list-style-type: none">• Les IgIV sont recommandées chez les patients qui ont une incapacité modérée ou sévère, ou en cas de progression de la maladie.• Il est préférable d'administrer les IgIV dans les deux premières semaines suivant l'apparition des symptômes.• Un deuxième traitement peut être considéré en cas de rechute.

Indications pour lesquelles les IgIV sont envisageables en option de traitement et conditions d'usage
Dermatomyosite (y inclus la forme juvénile) <ul style="list-style-type: none">• Les IgIV sont envisageables en option de traitement en association avec des traitements immunosuppresseurs, en cas d'échec des traitements de première intention ou pour réduire les doses chroniques élevées de corticostéroïdes. <p><i>Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts, les IgIV peuvent être considérées exceptionnellement en traitement initial de première intention en association avec des traitements immunosuppresseurs, en cas de faiblesse musculaire sévère incluant la dysphagie oropharyngée ou en situation clinique particulière (diagnostic de sclérodémie, vasculite gastro-intestinale et ulcères cutanés).</i></p>

<p>Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications aux corticostéroïdes ou en cas d'échec du sevrage des corticostéroïdes.
<p>Encéphalite de Rasmussen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec des antiépileptiques ou de progression du déficit moteur, lorsque la chirurgie est contre-indiquée.
<p>Myasthénie grave</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont envisageables en option pour le traitement d'entretien en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements de première intention.
<p>Polymyosite (y inclus les myopathies nécrosantes à médiation immunitaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont envisageables en option de traitement mais toujours en association avec des traitements immunosuppresseurs, en cas d'échec des traitements de première intention ou pour réduire les doses chroniques élevées de corticostéroïdes. <p><i>Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts, les IgIV peuvent être considérées exceptionnellement en traitement initial de première intention, en association avec des traitements immunosuppresseurs, en cas de faiblesse musculaire sévère incluant la dysphagie oropharyngée ou en situation clinique particulière (diagnostic de sclérodermie, vasculite gastro-intestinale et ulcères cutanés).</i></p>
<p>Sclérose en plaques rémittente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements reconnus, ou en situation particulière comme la grossesse.
<p>Syndrome de la personne raide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec ou de contre-indications aux médicaments GABAergiques.
<p>Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.
<p>Syndrome opsomyoclonique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV sont envisageables en option de traitement en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.

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

- Adrénoleucodystrophie
- Maladie d'Alzheimer
- Myosite à corps d'inclusion

Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts, les IgIV peuvent toutefois être considérées pour les patients atteints de myosite à corps d'inclusion avec dysphagie sévère.

- Neuropathie paraprotéïnémique IgM
- Polyneuropathie des soins intensifs
- Syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées)
- Sclérose en plaques primaire progressive ou secondaire progressive
- Sclérose latérale amyotrophique
- Trouble du spectre de l'autisme

Indications pour lesquelles les données disponibles sont insuffisantes pour élaborer une recommandation concernant l'usage des IgIV

- Amyotrophie diabétique
- Encéphalite auto-immune

Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts, les IgIV peuvent être considérées, en monothérapie ou en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs, en cas de suspicion d'encéphalite auto-immune ou lorsque le diagnostic est confirmé.

- Neuromyéélite optique
- Neuropathie paranéoplasique

Les IgIV peuvent être considérées comme adjuvant à d'autres agents thérapeutiques pour certaines formes de neuropathie paranéoplasique (en particulier les neuropathies sensitives pures subaiguës).

- PANDAS (troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques)

Amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV

- Avant l'amorce d'un traitement par IgIV :
 - ✓ un diagnostic devrait être confirmé par un médecin spécialiste;
 - ✓ le consentement libre et éclairé du patient devra avoir été obtenu et inscrit à son dossier médical.
- Après l'amorce, pour les patients requérant un traitement d'entretien par IgIV :
 - ✓ 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 du patient :
 - initialement, elle devrait être faite au minimum tous les 3 mois;
 - lorsque les patients sont stabilisés, une évaluation tous les 6 à 12 mois est requise.
- La capacité fonctionnelle et la réponse clinique devraient être mesurées pour objectiver l'efficacité du traitement. L'utilisation d'échelles validées par pathologie est encouragée lorsqu'elles existent.
- Si aucun bénéfice n'est observé concernant l'état clinique des patients après 3 à 6 mois, le traitement devrait être arrêté, et un autre traitement envisagé.

Dose et fréquence d'administration des IgIV

- En traitement initial des adultes et des enfants, la dose d'IgIV recommandée est de 2 g/kg* administrée sur 2 à 5 jours.
- En traitement d'entretien des adultes et des enfants, la dose d'IgIV recommandée est de 0,4 à 1 g/kg* administrée aux 2 à 6 semaines ou en cas de rechute. Il est recommandé d'essayer d'espacer les traitements ou de réduire la dose par traitement en fonction de la réponse clinique individuelle.

**Correspond au poids réel. L'utilisation du poids ajusté peut être envisagée chez les adultes cliniquement obèses.*

Réactions transfusionnelles liées aux IgIV

- Les réactions transfusionnelles les plus fréquemment observées à la suite de l'administration d'IgIV ne sont généralement pas graves. Il s'agit de : céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, éruption cutanée, réaction allergique mineure, asthénie, nausée, vomissements, symptômes de type grippal, douleur atypique (liste non exhaustive).
- Des réactions transfusionnelles graves, mais habituellement rares, ont toutefois été rapportées. Il s'agit de : réaction allergique majeure, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI¹), oedème aigu pulmonaire post-transfusionnel (TACO²) ou insuffisance rénale aiguë (liste non exhaustive).
- Les réactions transfusionnelles graves et non graves (en particulier celles entraînant un changement dans la dose, la fréquence ou le type d'IgIV administrée) doivent être déclarées à la banque de sang sur le formulaire AH-520.

1. TRALI est l'acronyme anglais pour *Transfusion-Related Acute Lung Injury*.

2. TACO est l'acronyme anglais pour *Transfusion-Associated Circulatory Overload*.

Précautions principales des IgIV

- L'hémolyse associée à l'administration d'IgIV est plus fréquente chez les patients des groupes sanguins A, B ou AB, qui reçoivent une dose totale élevée d'IgIV ($\geq 2\text{g/kg}$) et chez ceux qui ont un état inflammatoire sous-jacent. Il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'hémolyse tels que fièvre, frissons et urine foncée, et, s'ils apparaissent, de procéder aux analyses de laboratoire appropriées.
- La formation de thrombose peut survenir chez des patients 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 quand le risque d'insuffisance rénale aiguë semble accru, et d'envisager l'arrêt des IgIV en cas de détérioration de la fonction rénale.

Contre-indications relatives des IgIV

- L'allergie connue à l'un des composants du produit.
 - L'antécédent de réaction allergique sévère aux Ig, immédiate de type anaphylactique ou retardée.

Usage d'Ig par voie sous-cutanée (IgSC)

- Les IgSC peuvent être considérées en remplacement des IgIV, chez les patients atteints de PIDC ou de neuropathie motrice multifocale, lorsqu'une réponse clinique a préalablement été obtenue avec les IgIV.
- L'opportunité de prescrire des IgSC en remplacement des IgIV doit tenir compte de la situation clinique du patient et des considérations pratiques, telles que la disponibilité d'un proche aidant et de personnel infirmier ou les contraintes de déplacement occasionnées par les injections d'IgIV.
- Aucune indication neurologique n'est homologuée par Santé Canada pour les IgSC.

RECOMMANDATIONS DE MISE EN ŒUVRE

Mise en place d'ordonnances électroniques

Évaluer la possibilité d'établir un système d'ordonnances électroniques pour les patients hospitalisés et ceux suivis en clinique externe, à l'aide d'un logiciel interfacé avec *Trace Line*, afin d'améliorer le suivi et l'analyse des ordonnances.

- L'information minimale suivante devrait être saisie : le diagnostic, l'indication (avec en particulier la précision sur le traitement initial ou d'entretien), la dose, le poids du patient, la fréquence et la durée du traitement.
- Si un système d'ordonnances électroniques ne peut pas être établi rapidement, dans l'attente de celui-ci, évaluer la possibilité de créer un feuillet d'ordonnance qui pourrait être inclus dans le dossier médical électronique (DME).

Élaboration d'un mécanisme d'approbation des ordonnances pour les traitements d'entretien

Mettre en place un mécanisme d'approbation des ordonnances pour les traitements d'entretien afin d'inciter les prescripteurs à reconsidérer la pertinence des doses et la fréquence d'administration des IgIV, et à envisager l'arrêt des IgIV.

- Les prescripteurs pourraient devoir soumettre un formulaire de demande d'IgIV à un comité formé de neurologues et du responsable de la banque de sang de leur établissement ou de leur installation, sauf pour les indications de la catégorie « IgIV recommandées ».
- Les prescripteurs devraient conserver leur liberté de prescription pour l'amorce d'un traitement, puisque l'état clinique du patient nécessite parfois un traitement par IgIV d'urgence.
- Un champ devrait apparaître sur l'ordonnance électronique pour y inscrire les tentatives de diminution des doses, d'espacement des traitements ou d'arrêt des IgIV.

Hiéarchisation des priorités

Définir une hiéarchisation des priorités d'administration des IgIV, basée sur les recommandations cliniques de l'INESSS, de manière à pouvoir faire face à des pénuries éventuelles de l'approvisionnement en IgIV.

Établissement d'un comité d'utilisateurs

Établir un comité d'utilisateurs pour définir les modalités de mise en œuvre.

- Ce comité devrait être composé de neurologues et de responsables de banques de sang.
- Il pourrait chercher à obtenir de l'information concernant les expériences réalisées dans les autres provinces canadiennes (Colombie-Britannique et Ontario en particulier) pour implanter les recommandations cliniques relatives à l'administration des IgIV en neurologie.

RECOMMANDATION SUR L'ÉVALUATION ET LE SUIVI DE L'USAGE DES IG

Établissement d'un mécanisme visant à assurer la fiabilité et la qualité des données cliniques et d'administration des Ig recensées dans la base de données *Trace Line*

- Établir un mécanisme visant à assurer la fiabilité et la qualité des données cliniques et d'administration des Ig recensées dans la base de données *Trace Line* afin de suivre et d'analyser leurs usages.
 - Les principaux éléments clés d'amélioration sont, notamment, la standardisation des diagnostics et des indications, du poids, de la dose, de la fréquence du traitement ainsi que la présence d'un identifiant unique anonymisé.

CONCLUSION

Le présent avis avait pour objectif de formuler des recommandations concernant l'usage optimal des IgIV pour le traitement d'indications neurologiques au Québec, sous la forme d'un guide d'usage optimal. Pour élaborer ces recommandations, l'INESSS a adopté une approche collaborative, soit la mobilisation des connaissances. Cette approche s'appuie sur la triangulation de trois types de données : scientifiques, expérientielles et contextuelles, qui forment l'« ensemble de la preuve ».

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre de ce projet, l'efficacité et l'innocuité des IgIV et des IgSC ont été évaluées pour 25 indications. Toutefois, pour deux d'entre elles, soit la sclérose en plaques et la myasthénie grave, les études retenues distinguaient différentes situations cliniques ou formes de la maladie. Ainsi, les recommandations du présent avis portent sur un total de 28 indications. Considérant que les données disponibles concernent de façon quasi exclusive les IgIV et que l'administration des IgSC en neurologie est actuellement marginale au Québec, l'INESSS a élaboré un GUO spécifiquement sur les IgIV.

Des données probantes concernant l'efficacité des IgIV étaient disponibles pour une minorité d'indications. À partir des données scientifiques recensées, la majorité des indications, soit 22 sur 28, sont associées à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant. Ces constats s'expliquent, notamment, par le fait que ces indications sont rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'ECRA avec un effectif suffisant de patients. Ainsi, pour ces 22 indications, les recommandations des GPC et l'avis des experts du comité consultatif ont eu un poids plus important que pour les autres indications dans l'élaboration des recommandations cliniques.

La triangulation des trois types de données a permis d'arriver aux conclusions suivantes.

- L'INESSS recommande l'administration des IgIV en première intention pour 4 indications dont 3 sont homologuées par Santé Canada : la neuropathie motrice multifocale, la PIDC, le syndrome de Guillain-Barré et la myasthénie grave (exacerbation sévère, crise myasthénique ou préparation à une chirurgie).
- L'INESSS recommande que les IgIV soient envisageables en option de traitement, en deuxième intention ou dans des situations particulières pour 9 indications : la dermatomyosite (y inclus la forme juvénile), l'ADEM, l'encéphalite de Rasmussen, la myasthénie grave (traitement d'entretien), la polymyosite (y inclus les myopathies nécrosantes à médiation immunitaire), la sclérose en plaques rémittente, le syndrome de la personne raide, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton et le syndrome opsomyoclonique.
- L'INESSS ne recommande pas l'administration des IgIV pour 10 indications : l'adrénoleucodystrophie, la maladie d'Alzheimer, la myosite à corps d'inclusion, la neuropathie paraprotéïnémique IgM, la polyneuropathie des soins intensifs, le syndrome POEMS, la sclérose en plaques primaire progressive ou secondaire progressive, la sclérose latérale amyotrophique et le trouble du spectre de l'autisme.

- En raison de données insuffisantes, l'INESSS n'a pas formulé de recommandations pour 5 indications : l'amyotrophie diabétique, l'encéphalite auto-immune, la neuromyéélite optique, la neuropathie paranéoplasique et PANDAS. L'INESSS recommande que, pour ces indications, des échanges entre médecins experts puissent faire consensus au regard de la prescription d'IgIV au cas par cas.
- L'administration d'IgIV peut être associée à la survenue de réactions transfusionnelles habituellement non graves. Des réactions transfusionnelles graves, habituellement rares, ont toutefois été rapportées.
- Les données scientifiques soutenant l'administration des IgSC pour des indications neurologiques sont de niveau de preuve global faible, et elles concernent uniquement la neuropathie motrice multifocale et la PIDC.

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 scientifiques, organisationnelles, professionnelles et expérientielles, 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 des perspectives 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 l'implication des parties prenantes à chaque étape de l'élaboration du produit d'aide à la décision. Ces interactions permettent d'apporter des ajustements dans les méthodes de production, de mettre en lumière les limites des recommandations envisagées, ou de soulever la nécessité d'approfondir certaines dimensions.
- Un processus dynamique et multidirectionnel d'échanges entre les parties prenantes des différents secteurs d'activités du réseau de la santé et des services sociaux du Québec et avec les professionnels de l'INESSS impliqués dans la production scientifique en vue de formuler des recommandations qui tiennent compte du caractère interdépendant de ces secteurs et du contexte global d'implantation.

ANNEXE B

Mandat du comité de suivi et du comité consultatif

COMITÉ DE SUIVI

Le comité de suivi a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS sur l'usage optimal de Ig en neurologie afin d'assurer leur pertinence et la faisabilité de leur implantation. À cette fin, le comité devra notamment :

- contribuer aux orientations initiales du projet;
- contribuer aux orientations prises en cours de réalisation;
- contribuer à l'atteinte des objectifs du projet en proposant des pistes d'action réalisables;
- contribuer aux orientations des recommandations finales et à leur implantation le cas échéant;
- contribuer à définir des mécanismes de suivi et des mesures d'accompagnement permettant d'évaluer l'adoption des nouvelles recommandations et de mesurer l'impact des changements dans le réseau;
- contribuer à identifier les organismes responsables de l'implantation et du suivi d'indicateurs.

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

COMITÉ CONSULTATIF

Le comité consultatif a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS sur l'usage optimal de Ig en neurologie afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits livrés et ce en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Ils offrent aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet. À cette fin, le comité doit notamment :

- se prononcer sur les questions clés de recherche;
- prendre connaissance des résultats des revues de littérature.
- fournir de l'information contextuelle et expérientielle;
- contribuer à l'identification des enjeux d'implantation du guide d'usage optimal;
- contribuer à la formulation des recommandations finales;
- se prononcer sur les produits de transfert de connaissances.

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

ANNEXE C

Critères d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Quatre critères d'appréciation ont été établis pour juger de la qualité des données scientifiques (tableau C-1)

Les 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 de 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 s'effectue en considérant les 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 synthèses (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 gouverne ou au niveau clinique, une question clinique ou décisionnelle peut être répondu en analysant des résultats issus de différentes sortes de plan d'études; il peut s'agir d'études quantitatives comparatives ou non comparatives, des études qualitatives ou des études mixtes. Pour la détermination du plan d'étude optimal, voir le tableau C-2.
- Les **risques de biais** incluant 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 se fera 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 C-1. Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Critères d'appréciation	Appréciation
<p>Limites méthodologiques des études</p> <ul style="list-style-type: none"> • La quantité d'études incluses dans la synthèse de données. • Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. • Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. • La précision (taille de l'échantillon optimale et puissance statistique). 	<p>Limites faibles Limites modérées Limites élevées</p>
<p>Cohérence/Fiabilité (<i>dependability</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. • La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures. 	<p>Cohérent Incohérent Non applicable</p>
<p>Impact clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> • La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures. • L'atteinte des objectifs d'intervention. 	<p>Impact élevé Impact modéré Aucun impact</p>
<p>Généralisabilité/transférabilité</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>Généralisable/transférable Adaptable Non généralisable/non transférable</p>

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

Dimensions 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 pseudo-répartition aléatoire	Étude comparative sans témoins concomitants : étude 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 cohorte; étude cas-témoins; série temporelle interrompue avec un groupe témoins	Série de cas avec des résultats soit post-test soit pré-test/post-test
Innocuité d'une intervention	Revue systématique des études de cohortes ou des essais contrôlés	Série de cas	Étude de cas
	Étude de cohorte; étude cas/témoin; 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	Protocoles 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 D

Synthèse des données concernant l'usage des IgSC

Tableau D-1. Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et expérientielles concernant l'usage des IgSC

Indication	Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et expérientielles		
	Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC : 1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2014-2015)	Commentaires membres du comité consultatif
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	Amélioration statistiquement significative de la force musculaire chez patients répondeurs aux IgIV (placebo)	Faible	1- Non examiné 2- Les prescripteurs devraient considérer, lorsque cela est cliniquement approprié, les avantages comparatifs de l'administration intraveineuse ou sous-cutanée 3- Non examiné	Non	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> - La patiente a une expérience positive, de quelques mois, de l'usage des IgSC pour la PIDC. - L'équivalence entre les IgSC et les IgIV n'est peut-être pas formellement démontrée pour ces 2 indications neurologiques, notamment dans un contexte d'homologation, cependant les IgSC ne semblent pas inférieures aux IgIV. - Le choix des doses lors du passage des IgIV aux IgSC est problématique en pratique. - Au CHUM, les patients qui sont passés aux IgSC ne sont pas retournés aux IgIV. La présence d'un proche aidant est requise pour l'administration des IgSC. - Le soutien infirmier, qui est nécessaire pour le passage des IgIV aux IgSC, n'est pas disponible dans tous les établissements de santé du Québec. - Pour les patients n'ayant pas de proches aidants, l'implication des infirmières en CLSC serait à considérer, sous réserve de la mise à disposition d'un guide de pratique qui préciserait l'aide que celles-ci pourraient apporter. - Les IgSC peuvent constituer une alternative aux IgIV pour les patients atteints de PIDC ou de NMM répondeurs aux IgIV. Elles ne sont toutefois pas à proposer d'emblée, notamment car il est plus difficile avec les IgSC d'ajuster les doses en fonction de la réponse clinique. - Ne pas proposer les IgSC en routine, mais pour des cas sélectionnés, notamment si elles permettent d'éviter des déplacements importants occasionnés par les injections d'IgIV.
	Absence de différence statistiquement significative de la force musculaire chez patients naïfs d'IgIV (IgIV)	Faible				
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Absence de différence statistiquement significative sur la force musculaire chez patients répondeurs aux IgIV (IgIV)	Faible				

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal; CLSC : Centre local de services communautaires; GPC : guide de pratique clinique; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; IgSC : immunoglobulines sous-cutanée

ANNEXE E

Synthèse des données concernant les modalités d'usage des IgIV

Tableau E-1. Synthèse des recommandations des guides de pratique clinique, des informations provenant des monographies et des données contextuelles et expérientielles concernant les modalités d'usage des IgIV

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et expérientielles
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires membres du comité consultatif (CC)
Amorce d'un traitement par IgIV		
1-, 2-, 3- Le diagnostic doit être établi par un neurologue ou un autre médecin spécialiste pertinent pour la pathologie	Non disponible	- En accord avec cette recommandation. - Les médecins spécialistes ciblés, autres que les neurologues, sont les neuropédiatres, ainsi que ceux traitant par IgIV des patients atteints d'une maladie neurologique auto-immune.
Suivi d'un traitement d'entretien par IgIV		
<p>Fréquence d'évaluation : 1-, 2- Non disponible 3- Évaluation régulière par un spécialiste, dont la fréquence est déterminée par l'état clinique du patient. Initialement, évaluation tous les 3 à 6 mois. Évaluation au minimum annuelle pour les patients stables en traitement d'entretien</p>	Non disponible	<p>Fréquence d'évaluation : - En accord avec les recommandations du GPC australien stipulant qu'une évaluation régulière doit être assurée par un médecin spécialiste et que la fréquence de cette évaluation est déterminée par l'état clinique du patient. - En désaccord avec les recommandations du GPC australien concernant les fréquences d'évaluation. Initialement, l'évaluation doit avoir lieu au minimum tous les 3 mois (et non tous les 3 à 6 mois) car au début du traitement le suivi des patients doit être serré. Lorsque les patients sont stabilisés, l'évaluation peut être tous les 6 mois à 12 mois (et non au minimum annuelle). L'évaluation doit porter sur la tolérance et l'efficacité du traitement.</p>
<p>Critères d'évaluation : 1- Utilisation prolongée des IgIV basée sur des mesures objectives d'efficacité 2-, 3- Recommandation d'utilisation de critères, scores ou échelles spécifiques selon les pathologies</p>		<p>Critères d'évaluation de la réponse au traitement : - Afin d'objectiver l'efficacité du traitement, la capacité fonctionnelle et la réponse clinique devraient être mesurées. Toutefois, ne pas préciser d'échelles spécifiques car celles-ci doivent constituer une aide à la décision, et non un obstacle en pratique. Par ailleurs, il est pertinent de recommander l'utilisation d'échelles validées lorsqu'elles existent pour des indications neurologiques particulières.</p>

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et expérientielles
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires membres du comité consultatif (CC)
Arrêt d'un traitement par IgIV		
1-, 2 - Non disponible 3- Arrêt si aucun bénéfice observé après 3 à 6 mois	Non disponible	- En accord avec la recommandation du GPC australien mais en cas d'arrêt, un autre traitement devrait être envisagé.
Doses et fréquence d'administration des IgIV		
<p>Traitement initial : 1- 2 g/kg de poids corporel réel sur 2 à 5 jours (sur 2 jours chez l'enfant) 2- 2 g/kg de poids corporel réel sur 2 à 5 jours pour la myasthénie grave et le syndrome de Lambert-Eaton, et sur 5 jours pour le syndrome de Guillain-Barré (ne pas administrer les IgIV sur une durée plus courte en raison de potentiels surcharge en fluides ou de problèmes anatomiques) 3 - 2 g/kg de poids corporel réel sur 2 à 5 jours</p> <p>Traitement d'entretien : 1- Dose maximale de 2 g/kg de poids corporel réel par traitement. Une approche systématique doit être adoptée pour déterminer la dose minimale efficace 2- 2 doses de 2 g/kg de poids corporel réel sur quelques jours, espacées de 6 semaines. Recommencer lors de la rechute, et répéter en utilisant le temps écoulé depuis la rechute comme intervalle de traitement. Une démarche appropriée devrait être réalisée pour réduire la dose, soit en augmentant l'intervalle entre les traitements, soit en utilisant des doses réduites, ou les deux 3- 0,4 à 1 g/kg de poids corporel réel aux 2 à 6 semaines, ou 0,4 à 2 g/kg de poids corporel réel aux 4 à 6 semaines selon les indications. La quantité par dose devrait être ajustée en fonction de la réponse individuelle. Viser la dose minimale pour maintenir un état fonctionnel optimal</p> <p>Autres considérations posologiques : 2- Pour les patients dont l'indice de masse corporel est $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal, les prescripteurs devraient considérer l'utilisation</p>	<p>Traitements initial et d'entretien : Doses et fréquences spécifiques selon les indications et les produits</p>	<p>Traitements initial et d'entretien : - L'expérience des membres du CC diffère en ce qui concerne les doses et fréquences d'administration des IgIV. Ils proposent des intervalles larges, couvrant les différentes pratiques et indications de traitement, sans distinction enfant/adulte ou mention des posologies spécifiques à chaque produit d'IgIV. - Les doses suivantes semblent ainsi bien couvrir les différentes situations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement initial : 2 g/kg de poids corporel réel sur 2 à 5 jours; • traitement d'entretien : 0,4 à 1 g/kg de poids corporel réel aux 2 à 6 semaines (ou temps de rechute). <p>- En accord avec la recommandation des GPC concernant le traitement d'entretien, visant à essayer d'espacer les traitements ou de réduire la dose par traitement en fonction de la réponse clinique individuelle.</p> <p>Autres considérations posologiques : - En accord avec la recommandation du GPC britannique de considérer l'utilisation du poids ajusté pour calculer la dose des patients cliniquement obèses.</p>

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et expérientielles
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires membres du comité consultatif (CC)
du poids corporel ajusté pour le calcul de la dose d'IgIV 3- Bien qu'il existe certaines données à l'appui de l'utilisation de doses basées sur le poids maigre, des recherches supplémentaires sont nécessaires		
Contre-indications communes aux IgIV		
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 	<p>- Les contre-indications des IgIV sont relatives et non absolues. En effet, si l'état clinique d'un patient requiert l'administration d'IgIV alors que celui-ci a déjà fait une réaction allergique sévère, les recommandations actuelles sont de tester la réintroduction des IgIV dans un milieu de soins permettant une réanimation immédiate.</p> <p>- Les termes utilisés pour nommer la 2^e contre-indication (« Antécédents de réaction anaphylactique... ») sont harmonisés avec les travaux de l'INESSS sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactames. La formulation suivante est retenue : « Antécédent de réaction allergique sévère, immédiate de type anaphylactique ou retardée, aux Ig »</p> <p>- Le problème du déficit en IgA est controversé et rarissime. La limite des taux d'IgA sérique mentionnée dans les monographies, soit 0,05 g/L, n'est pas en accord avec celle du <i>Technical Manual</i> (18^e édition) de l'<i>American Association of Blood Banks</i> qui indique une limite de 0,05 mg/dL. Par ailleurs, le test des anticorps anti-IgA n'est plus fait au Canada. Enfin, l'antécédent de réaction allergique sévère associé à un déficit sélectif en IgA est inclus dans la contre-indication mentionnée ci-dessus « Antécédent de réaction allergique sévère, immédiate de type anaphylactique ou retardée, aux Ig ». Pour l'ensemble de ces raisons, il est préférable de ne pas reprendre dans le GUO la contre-indication concernant le déficit sélectif en IgA.</p>

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et expérientielles
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires membres du comité consultatif (CC)
Précautions principales communes aux IgIV		
<p>1-, 3- Non disponible</p> <p>2 - Chez les patients à risque d'insuffisance rénale, préférer les produits ne contenant pas ou peu de sucrose, et chez les patients ayant fait une réaction anaphylactique suite à l'administration d'Ig, utiliser des produits contenant peu d'IgA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Avant la perfusion : s'assurer que les patients soient 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 intervalle approprié 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'évènements thromboemboliques 	<ul style="list-style-type: none"> - L'information concernant l'hydratation et la surveillance des signes vitaux ne s'adresse pas directement aux prescripteurs visés par le GUO. - La fonction rénale n'est plus une réelle préoccupation avec les formulations actuelles des produits disponibles. Proposition : Conserver uniquement la mention : « Vérifier la fonction rénale lorsque le risque d'insuffisance rénale aiguë semble accru. En cas de détérioration de la fonction rénale, envisager l'arrêt des IgIV. » - En accord avec la précaution sur la thrombose.

GPC : guide de pratique clinique; GUO : guide d'usage optimal; IgIV : immunoglobulines intraveineuses

RÉFÉRENCES

- Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Avis du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuse (non publié). Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016.
- Denzin NK et Lincoln YS. Handbook of qualitative research. 2^e éd. Thousand Oaks, CA : Sage; 2000.
- Department of Health (DoH). Clinical guidelines for immunoglobulin use – Second edition update Scotland. Édimbourg, Écosse : NHS Scotland; 2012. Disponible à : <http://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/clinimmumoMarch12.pdf>.
- Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(2 Suppl 1):S57-107.
- Héma-Québec. Liste des produits stables distribués par Héma-Québec (05-04-2016). Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2016. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/sang/professionnels-sante/produits-sanguins-stables/index.fr.html>.
- Héma-Québec. Rapport annuel 2013-2014. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2014. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA_2013-2014/HQ_RA_2013-2014_FR_FINAL%281%29.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2015-2016. Québec, Qc : INSPQ; 2016. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2238_immunoglobuline_intraveineuses_sous_cutanees.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Rapport – Utilisation des IgIV en neurologie, année 2014-2015 (non publié). Québec, Qc : INSPQ; 2015.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité, innocuité et modalités d'usage des immunoglobulines en neurologie : revues systématiques. Rapport rédigé par Gaëlle Gernigon, Hélène Guay et Marie-Claude Breton. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de seize produits sanguins stables pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Decembre_2016/INESSS_Evaluation_seize_produits_sanguins_stables.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Note informative rédigée par Jean-Marie R. Lance. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques – Guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Consentement à la transfusion de produits sanguins labiles : guide destiné aux médecins. Québec, Qc : MSSS; 2015. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2015/15-933-02W.pdf>.
- National Blood Authority (NBA). Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second edition. Canberra, Australie : NBA (Australia); 2012. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf.