

## Usage optimal des immunoglobulines en dermatologie

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

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

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



# Usage optimal des immunoglobulines en dermatologie

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

## *Rédaction*

Audrey Magron

Julie Lefebvre

## *Coordination scientifique*

Marie-Claude Breton

## *Direction*

Catherine Truchon



Le plan de réalisation de ce présent produit de connaissance a été présenté au Comité d'excellence clinique - Usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

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

## Membres de l'équipe de projet

### Auteurs principales

Audrey Magron, Ph. D.

Julie Lefebvre, Ph. D.

### Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

### Directrice

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

### Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Renaud Lussier, M.S.I.

Bin Chen, *tech. doc.*

### Soutien administratif

Ginette Petit

Jean Talbot

---

## Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

### Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

### Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

---

## Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-88137-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

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 dermatologie. Rapport en soutien au guide d'usage optimal rédigé par Audrey Magron et Julie Lefebvre. Québec, Qc : INESSS; 2020. 69 p.

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

## Comité consultatif

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

**D<sup>r</sup> Hugo Chapdelaine**, immunologue, Institut de recherches clinique de Montréal

**D<sup>r</sup> Benoit Côté**, dermatologue, CHUM, Université de Montréal

**M<sup>me</sup> Chanphalla Lim**, infirmière clinicienne, CHUM

**D<sup>r</sup> Ivan Litvinov**, dermatologue, Centre universitaire de santé McGill

**D<sup>r</sup> Benjamin Rioux-Massé**, hématologue, chef du service de médecine transfusionnelle et directeur de la banque du sang-CHUM

**D<sup>re</sup> Hélène Veillette**, dermatologue, CHU de Québec – Université Laval

## Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

**D<sup>r</sup> Jérôme Coulombe**, dermatologue, CHU de Sainte-Justine

**D<sup>re</sup> Georgette Leclerc**, dermatologue, Chicoutimi

## Comité d'excellence clinique - Usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées)

**D<sup>r</sup> Pierre Ernst**, pneumologue, Université McGill (président)

**D<sup>re</sup> Maryse Cayouette**, microbiologiste-infectiologue, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Lanaudière, Direction de santé publique

**M. Benoît Cossette**, chercheur, Université de Sherbrooke

**M<sup>me</sup> Sylvie Desgagné**, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

**D<sup>re</sup> Lucie Deshaies**, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale

**D<sup>r</sup> Mathieu Forster**, médecin, certification du Collège des médecins de famille du Canada

**M. Jean-Simon Fortin**, consultant en éthique, candidat au Ph. D. (bioéthique), Université de Montréal

**M<sup>me</sup> Karina Gauthier**, pharmacienne, CISSS de Laval

**M<sup>me</sup> Nancy Lavoie**, infirmière praticienne spécialisée (IPS) en soins de première ligne, CIUSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Clinique médicale Désy

**M. Simon Lessard**, pharmacien, pharmacie Gagnon et Lessard

**M<sup>me</sup> Marie-Josée Gibeault**, membre citoyen

**M. Jean-François Proteau**, membre citoyen

## Déclaration d'intérêts

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

**D<sup>r</sup> Hugo Chapdelaine** : subvention de recherche de la part de CSL Behring; honoraires de la part des compagnies CSL-Behring et Shire (Takeda Pharmaceutical Company) pour la participation aux travaux d'un comité-conseil; coorganisateur des soirées d'immunologie clinique adulte pour lesquelles des dons d'Octapharma ont été perçus.

**D<sup>r</sup> Jérôme Coulombe** : conférencier pour Pfizer et Bausch Health; honoraires de la part des compagnies Sanofi Genzyme et Novartis pour la participation aux travaux d'un comité-conseil, réviseur externe du site Web LEO Pharma (LEO Innovation Lab.).

**D<sup>r</sup> Benjamin Rioux-Massé** : membre du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle; membre du comité de gestion de la Chaire de médecine transfusionnelle Héma-Québec-Bayer de l'Université de Montréal et responsable du symposium annuel de la chaire (pour lequel des dons de différentes compagnies pharmaceutiques sont reçus).

**D<sup>re</sup> Hélène Veillette** : conférencière pour Eli-Lilly, Janssen, Abbvie, LeoPharma, Sanofi-Genzyme, Pfizer et Novartis; honoraires de la part des compagnies Abbvie, Janssen, Sanofi-Genzyme, UCB et Bausch Health pour la participation aux travaux d'un comité-conseil.

## Responsabilité

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





# TABLE DES MATIÈRES

|   |    |
|---|----|
| RÉSUMÉ.....   | I  |
| SUMMARY.....  | V  |
| SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....   | IX |
| INTRODUCTION.....   | 1  |
| 1. MÉTHODOLOGIE.....  | 3  |
| 1.1. Question décisionnelle et questions clés de recherche.....   | 4  |
| 1.1.1. Question décisionnelle.....  | 4  |
| 1.1.2. Questions d'évaluation.....  | 4  |
| 1.2. Recherche et méthode de synthèse des données issues de la littérature scientifique et des guides de bonne pratique clinique..... | 6  |
| 1.2.1. Efficacité, innocuité et modalités d'usage des Ig.....   | 6  |
| 1.2.2. Processus d'appréciation de la preuve scientifique.....  | 7  |
| 1.2.3. Aspects cliniques et économiques.....  | 8  |
| 1.3. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et la perspective des cliniciens.....                             | 8  |
| 1.3.1. Aspects médico-administratifs.....   | 8  |
| 1.3.2. Consultations auprès des parties prenantes.....  | 8  |
| 1.3.3. Méthode d'analyse et de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des cliniciens.....                        | 9  |
| 1.3.4. Confidentialité et considérations éthiques.....  | 9  |
| 1.3.5. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles.....  | 9  |
| 1.4. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve et processus de formulation des recommandations.....                           | 10 |
| 1.5. Validation par les pairs.....  | 11 |
| 1.6. Mise à jour.....   | 11 |
| 2. RÉSULTATS.....   | 12 |
| 2.1. Efficacité, innocuité et modalités d'usage des Ig.....   | 12 |
| 2.1.1. Description des documents retenus.....   | 12 |
| 2.1.2. Efficacité et innocuité des IgIV.....  | 12 |
| 2.1.3. Modalités d'usage.....   | 13 |
| 2.1.4. Doses et fréquence d'administration.....   | 14 |
| 2.1.5. Aspects cliniques.....   | 17 |
| 2.1.6. Aspects médico-administratifs.....   | 17 |
| 2.1.7. Aspects économiques.....   | 17 |
| 2.1.8. Consultation des parties prenantes.....  | 19 |

|   |    |
|---|----|
| DISCUSSION .....  | 34 |
| RECOMMANDATIONS CLINIQUES .....                                       | 37 |
| CONCLUSION .....  | 41 |
| RÉFÉRENCES .....  | 42 |
| ANNEXE A .....  | 46 |
| Cadre conceptuel de mobilisation des connaissances .....              | 46 |
| ANNEXE B .....  | 47 |
| Mandat du comité consultatif .....                                    | 47 |
| ANNEXE C .....  | 48 |
| Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique ..... | 48 |
| ANNEXE D .....  | 52 |
| Synthèse des données concernant les modalités d'usage des IgIV .....  | 52 |
| ANNEXE E .....  | 60 |
| Traitement des commentaires des lecteurs externes .....               | 60 |

## LISTE DES TABLEAUX

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Tableau 1 | Liste des indications en dermatologie.....   | 4  |
| Tableau 2 | Appréciation de la qualité de la preuve scientifique .....   | 7  |
| Tableau 3 | Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et<br>expérientielles sur l'usage des IgIV dans chacune des indications à l'étude pour les<br>15 indications dermatologiques ..... | 20 |

# RÉSUMÉ

## Introduction

Les immunoglobulines humaines (Ig) non spécifiques sont des produits stables extraits du plasma humain. Leur coût est élevé, leur approvisionnement est variable et leur usage au Québec connaît une constante augmentation depuis de nombreuses années, notamment dans plusieurs domaines médicaux dont la dermatologie. À ces contraintes s'est ajoutée une préoccupation du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) du Québec, lequel a souligné un manque de recommandations concernant l'usage des Ig dans la plupart des indications dermatologiques.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), à la suggestion du CCNMT, a donc demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'élaborer des recommandations cliniques relatives à l'usage des Ig en dermatologie, sous la forme d'un guide d'usage optimal (GUO). Au terme de ce projet, l'INESSS a élaboré des recommandations cliniques d'usage optimal des Ig administrées par voie intraveineuse (IgIV) en dermatologie, pour traiter les quinze indications à l'étude.

## Méthodologie

Pour répondre à la demande du MSSS, l'INESSS a adopté une approche collaborative, la « mobilisation des connaissances ». Cette approche consiste à faire l'analyse et la triangulation des données scientifiques, contextuelles ainsi que la perspective des cliniciens.

### **Données scientifiques**

En vue d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des Ig, chez l'enfant et chez l'adulte, dans chacune des quinze indications dermatologiques retenues, quatorze revues systématiques ont été effectuées à partir de plusieurs bases de données bibliographiques, de la date de leur création jusqu'à février 2020, pour y repérer toutes les études primaires et les revues systématiques, avec ou sans méta-analyse, publiées sur le sujet. De plus une mise à jour de la littérature, pour la période couvrant janvier 2017 à juillet 2020, a été également réalisée pour la quinzième indication soit la dermatomyosite en se basant sur le processus méthodologique employé lors de l'élaboration de l'état des connaissances sur l'usage optimale des Ig en neurologie publié en 2017 par l'INESSS [INESSS, 2017a]. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada, les avis de Santé Canada et ceux de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ainsi qu'un rapport sur les incidents et les accidents transfusionnels publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) ont également été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité.

Pour documenter les modalités d'usage des Ig, une revue systématique de la littérature a été effectuée pour y repérer les lignes directrices, les guides de pratique clinique (GPC) et tout autre document présentant des recommandations cliniques, publiés de janvier 2009 à février 2020. Une mise à jour des recommandations pour traiter la dermatomyosite a également été réalisée pour la période de janvier 2017 à juillet 2020, en se basant sur la méthodologie employée lors de l'élaboration de l'état des connaissances sur l'usage des Ig en neurologie [INESSS, 2017a]. La littérature grise ainsi que les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada ont également été consultées pour compléter la recherche sur les modalités d'usage des Ig.

La sélection des documents a été effectuée 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 suivies de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques. Les données ont ensuite été extraites par une professionnelle scientifique et validées par une autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique. Les principaux résultats sur l'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).

Enfin, pour déterminer les caractéristiques principales des quinze indications dermatologiques à l'étude, la littérature scientifique, les guides de pratique clinique et le site Orphanet ont été explorés.

### **Données contextuelles et perspective des cliniciens**

Le nombre de patients traités et la quantité (exprimée en grammes) d'Ig administrée au cours des années 2017 et 2018 au Québec ont été documentés à l'aide d'un rapport sur l'utilisation des IgIV, réalisé par l'INSPQ à partir de l'information extraite de la base de données du système TraceLine<sup>MC</sup>. Le site Web de Santé Canada a été consulté pour connaître le statut d'homologation des Ig administrées par voie intraveineuse (IgIV) et des Ig administrées par voie sous-cutanée (IgSC).

L'élaboration des recommandations a été effectuée en collaboration avec le comité consultatif.

De manière générale, l'information sur les données contextuelles et la perspective des cliniciens consultés ont été présentées de façon narrative et sous forme de synthèse dans des tableaux.

### **Processus de formulation des recommandations**

L'analyse et la synthèse des données scientifiques, contextuelles ainsi que la perspective des cliniciens ont 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 quinze indications dermatologiques ont été classées en quatre catégories d'usage : IgIV recommandées, IgIV envisageables en option de traitement, IgIV non recommandées et données insuffisantes.

## Résultats

Les résultats d'études primaires et de revues systématiques d'études primaires ont permis de conclure, avec un niveau de preuve jugé de modéré à faible, que le traitement avec des IgIV est efficace dans deux indications, soit le pemphigus et le scléromyxœdème. Les guides de pratique clinique retenus recommandent tous l'administration d'IgIV pour traiter ces pathologies.

Les résultats des revues systématiques indiquent, avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgIV sont efficaces dans six indications. Ainsi, les recommandations des GPC et la perspective des cliniciens concordent et permettent de recommander les IgIV pour le traitement de la pemphigoïde et en option de traitement pour trois indications, soit le xanthogranulome nécrobiotique, le myxœdème pré tibial et la vasculopathie livédoïde. Dans deux indications, soit la dermatite atopique et l'urticaire, les cliniciens consultés ont suggéré de ne pas recommander l'usage des IgIV, compte tenu du très grand nombre de personnes atteintes par ces deux maladies dermatologiques dans la population et des nombreuses thérapies disponibles dont l'efficacité a été prouvée pour traiter ces inflammations de la peau. Toutefois, selon eux, l'usage des IgIV pourrait être considéré en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques pour traiter l'urticaire.

Les résultats des revues systématiques indiquent, avec un niveau de preuve jugé faible, que les Ig par voie intraveineuse ne présentaient pas d'avantage significatif à d'autres options thérapeutiques pour traiter une dermatomyosite. Les résultats des revues systématiques indiquent, avec un niveau de preuve jugé de modéré à faible, qu'il n'y a aucune différence significative relativement à l'efficacité, entre un traitement par des IgIV combiné à un traitement dont l'efficacité est reconnue et ce dernier utilisé seul, dans une indication. Ainsi, selon les cliniciens consultés, l'usage des IgIV pour traiter le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique ne devrait pas être recommandé, mais pourrait être considéré en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.

Enfin, les résultats des revues systématiques indiquent que, dans cinq des quinze indications dermatologiques étudiées, le niveau de preuve est insuffisant ou trop faible pour tirer des conclusions concernant l'efficacité des IgIV. Ces constats s'expliquent notamment par le fait que la plupart de ces indications sont très rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'un essai clinique à répartition aléatoire (ECRA) qui compterait un nombre suffisant de participants ou, le cas échéant, par les résultats contradictoires issus d'études de petite taille. Toutefois, l'analyse de l'ensemble des données disponibles permet une lecture différenciée.

- Dans une indication, soit le pyoderma gangrenosum, la triangulation des données scientifiques, des recommandations de bonne pratique clinique et de la perspective des cliniciens indique un effet clinique bénéfique de l'usage des IgIV en option de traitement compte tenu de la gravité de la maladie et du peu d'options de traitement disponibles dans cette situation.

- Dans une indication, soit la dermatomyosite, les recommandations des guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens fournies permettent d'envisager l'usage des Ig par voie intraveineuse en option de traitement.
- Dans une indication, soit le sclérodème, seule la perspective des cliniciens fournie permet d'envisager l'usage des IgIV en option de traitement.
- Dans une indication, soit la dermatite herpétiforme, la perspective des cliniciens et l'absence d'un mécanisme immunitaire sous-jacent clair amènent à conclure que cet usage des IgIV n'est pas recommandé, mais pourrait être considéré en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.

Les IgIV ne sont pas homologuées pour aucune des indications dermatologiques à l'étude, par Santé Canada.

Les données scientifiques relatives à l'innocuité indiquent que la majorité des réactions transfusionnelles qui surviennent après l'administration d'IgIV sont non graves. Différentes réactions graves, lesquelles sont 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.

Enfin, les résultats des revues systématiques ne permettent de conclure à propos de l'efficacité des Ig administrées par voie sous-cutanée (IgSC) comme traitement d'une pathologie dermatologique.

## **Conclusion**

Des données probantes sur l'efficacité des IgIV n'étaient disponibles que dans une minorité d'indications. Selon ce qu'indiquent les données scientifiques analysées, dans la majorité des indications, soit 12 sur 15, l'effet des IgIV est associé 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'un ECRA qui porterait sur un nombre suffisant de participants. Ainsi, les recommandations des GPC et l'avis des experts du comité consultatif sur ces douze indications ont eu un poids plus important que ceux portant sur les autres indications dans l'élaboration des recommandations cliniques.

Considérant que les données disponibles concernent exclusivement les IgIV et que les preuves sont insuffisantes relativement à l'efficacité des Ig administrées par voie sous-cutanée pour traiter une pathologie dermatologique, l'INESSS a élaboré un guide d'usage optimal spécifique sur les IgIV.

# SUMMARY

## Optimal use of immunoglobulins in dermatology Report in support of the optimal use guide

### Introduction

Nonspecific human immunoglobulins (Igs) are stable products derived from human plasma. Their cost is high, their supply variable, and their use in Québec has been steadily increasing for many years, particularly in several medical disciplines, including dermatology. Additionally, there is concern on the part of Québec's Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), which has called attention to the lack of recommendations regarding the use of Igs in most dermatological indications.

At the CCNMT's suggestion, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) therefore asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to develop clinical recommendations regarding the use of Igs in dermatology in the form of an optimal use guide (OUG). On completion of this project, INESSS had developed clinical recommendations for the optimal use of intravenous Igs (IVIg) in dermatology, specifically, for the treatment of the 15 indications under consideration.

### Methodology

For the purpose of the MSSS's request, INESSS used a collaborative approach called "knowledge mobilization". This approach consists in analyzing and triangulating scientific and contextual data and the clinicians perspective.

#### **Scientific data**

To assess the efficacy and safety of Igs in children and adults in each of the 15 dermatological indications selected, 14 systematic reviews were conducted in several bibliographic databases from the date of their creation to February 2020 to identify all the primary studies and systematic reviews, with or without a meta-analysis, published on the subject. An update of the literature was carried out for dermatomyositis, for the period from January 2017 to July 2020, based on the methodology used during the development of the state the knowledge on use of immunoglobulins in neurology published in May 2017 by INESSS [INESSS, 2017a]. The official product monographs for Health Canada-approved Igs, Health Canada and U.S. Food and Drug Administration (FDA) advisories, and a report on transfusion accidents and incidents published by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) were also consulted to complete the research regarding safety.

To document the conditions of use of Igs, a systematic literature review was conducted to identify guidance documents, clinical practice guidelines (CPGs) and any other items containing clinical recommendations published between January 2009 and February 2020. An update of the recommendations for treating dermatomyositis was also carried out for the period from January 2017 to July 2020, based on the methodology used

during the development of the state of knowledge on the use of immunoglobulins in neurology [ INESSS, 2017a].The grey literature and the official product monographs for Health Canada-approved Igs were consulted to complete the research on the conditions of use of Igs.

Items were selected according to predefined inclusion and exclusion criteria. The quality of these items was assessed using the appropriate tools. These steps were carried out independently by two reviewers. The data were then extracted by one reviewer and validated by the another. The results were presented in tables and summarized in the form of an analytical narrative synthesis. The main efficacy results reported in the selected studies were expressed as brief statement of scientific evidence, and an overall level of scientific evidence was assigned to each statement of evidence according a four-level scale (high, moderate, low and insufficient).

Lastly, to determine the main characteristics of the 15 dermatological indications of interest, we explored the scientific literature, the clinical practice guidelines and the website Orphanet.

### **Contextual data and clinicians perspective**

The number of patients treated and the quantity (expressed in grams) of Igs administered in Québec in 2017 and 2018 were documented from a report on the use of IVIg prepared by the INSPQ using information extracted from the TraceLine™ system database. Health Canada's website was consulted to determine the approval status of intravenous Igs (IVIg) and subcutaneous Igs (SCIg).

The recommendations were developed in collaboration with the advisory committee.

In general, the information on the contextual data and the perspective of the clinicians consulted was presented in narrative form and summarized in tables.

### **Process for developing recommendations**

Triangulating the scientific and contextual data and the clinicians perspective enabled us to structure the arguments leading to the development of the recommendations. Only those recommendations for which there was consensus among the experts were selected. The 15 dermatological indications were classified into four use categories: IVIg recommended, IVIg are possible treatment option, IVIg not recommended, and insufficient data.

## **Results**

The results of primary studies and systematic reviews of primary studies permit the conclusion, with a level of evidence considered moderate to low, that IVIg therapy is efficacious in two indications: pemphigus and scleromyxedema. All the clinical practice guidelines selected recommend the use of IVIg to treat these conditions.

The results of the systematic reviews indicate, with a level of evidence considered low, that IVIg are efficacious in six indications. The CPG recommendations and the clinicians perspective concur and permit recommending IVIg to treat pemphigoid and as a



treatment option for three indications: necrobiotic xanthogranuloma, pretibial myxedema and livedoid vasculopathy. In two indications, atopic dermatitis and urticaria, the clinicians consulted suggested that the use of IVIg not be recommended, given the very large number of people with these two dermatological conditions in the population and the many available therapies that have been proven effective in treating these skin inflammations. However, according to these clinicians, the use of IVIg may be considered in the event of failure, contraindication or intolerance to the other therapeutic options for treating urticaria.

For dermatomyositis, the results of primary studies or systematic reviews of primary studies indicate, based on an overall level of evidence considered to be low, that IVIg did not show significant benefit over other treatment options. The results of the systematic reviews indicate, with a level of evidence considered moderate to low, that, in one indication, Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, there is no significant difference in efficacy between IVIg therapy in combination with a treatment with recognized efficacy and this treatment used alone. According to the clinicians consulted, the use of IVIg to treat Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis should not be recommended but may be considered in the event of failure, contraindication or intolerance to the other therapeutic options.

Lastly, the results of the systematic reviews indicate that, in five of the 15 dermatological indications of interest, the level of evidence is insufficient to draw any conclusions regarding the efficacy of IVIg. This can be explained mainly by the fact that most of these indications are very rare and that is difficult to recruit a sufficient number of participants with them for randomized clinical trials (RCTs), or, as the case may be, by the contradictory results from small studies. However, the analysis of all the available data permits a differentiated reading.

- In one indication, pyoderma gangrenosum, the triangulation of the scientific data, the best clinical practice recommendations and the clinicians perspective indicates that the use of IVIg as a treatment option confers a beneficial clinical effect, given the severity of the disease and the limited treatment options available for this indication.
- In one indication, dermatomyositis, the best clinical practice recommendations and the clinicians perspective indicates that the use of IVIg as a treatment option to be considered.
- In one indication, scleredema, only the clinicians perspective provided allows the use IVIg as a treatment option to be considered.
- In one indication, dermatitis herpetiformis, the clinicians perspective and the lack of a clear underlying immune mechanism lead to the conclusion that the use of IVIg for this disease is not recommended but may be considered in the event of failure, contraindication or intolerance to the other therapeutic options.

IVIg are not approved by Health Canada for any of the dermatological indications under consideration.

The scientific safety data indicate that most of the transfusion reactions that occur after IVIg administration are not serious. However, different serious reactions, which are usually rare, have been reported in the scientific literature or to Québec's hemovigilance system. Two of these, thromboembolic reaction and hemolytic reaction, have been the subject of studies and communication on the part of Health Canada and the FDA in recent years.

Lastly, the results of the systematic reviews do not permit any conclusions regarding the efficacy of subcutaneous Igs as a treatment for dermatological diseases.

## **Conclusion**

Evidence on the efficacy of IVIg was available for only a minority of the indications. Based on the scientific data reviewed, most of the indications, (12 out of 15) were associated with a level of evidence considered low or insufficient. 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 participants. Thus, for these 12 indications, the CPG recommendations and the opinions of the advisory committee's experts carried more weight than for the other indications when developing the clinical recommendations.

Given that the available data exclusively concern IVIg and that there is insufficient evidence regarding the efficacy of subcutaneous Igs for the treatment of dermatological diseases, INESSS has developed a specific optimal use guide on IVIg.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

|         |  |
|---------|--|
| Ag      | Antigène   |
| BP      | <i>Bullous pemphigoid</i>  |
| CCNMT   | Comité consultatif national de médecine transfusionnelle   |
| CD      | <i>Cluster</i> de différenciation  |
| CHU     | Centre hospitalier universitaire   |
| CHUM    | Centre hospitalier de l'Université de Montréal   |
| CISSS   | Centre intégré de santé et de services sociaux   |
| CIUSSS  | Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux   |
| DBBM    | Direction de la biovigilance et de la biologie médicale  |
| DSG     | <i>Desmoglein</i>  |
| ECRA    | Essai clinique à répartition aléatoire   |
| ELISA   | <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>   |
| FDA     | Food and Drug Administration   |
| GPC     | Guide de pratique clinique   |
| GUO     | Guide d'usage optimal  |
| Ig      | Préparation d'immunoglobulines humaines non spécifiques  |
| IgA     | Immunoglobuline A  |
| IgE     | Immunoglobuline E  |
| IgIV    | Immunoglobulines intraveineuses  |
| IgSC    | Immunoglobulines sous-cutanées   |
| INESSS  | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux   |
| INSPQ   | Institut national de santé publique du Québec  |
| IV      | Intraveineuse  |
| MSSS    | Ministère de la Santé et des Services sociaux  |
| NET     | Nécrolyse épidermique toxique  |
| NS      | Non significatif   |
| SCORTEN | <i>SCORe of Toxic Epidermal Necrosis</i>   |
| SCORAD  | <i>Scoring atopic dermatitis</i>   |
| S.O.    | Sans objet   |
| SSJ     | Syndrome de Stevens-Johnson  |
| TACO    | <i>Transfusion-Associated Circulatory Overload</i> (surcharge circulatoire associée à une transfusion) |
| TRALI   | <i>Transfusion-Related Acute Lung Injury</i> (lésion pulmonaire aiguë associée à une transfusion)      |
| XIAP    | <i>X-linked inhibitor of apoptosis protein</i>   |



# INTRODUCTION

## Problématique

Les préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques (désignées simplement par le sigle Ig dans le reste du document) sont des produits stables, extraits du plasma humain. L'organisme sans but lucratif Héma-Québec, qui relève du ministère de la Santé et des Services sociaux, est le seul organisme au Québec habilité à fournir des 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, dont la plupart sont établis aux États-Unis, ce qui a pour conséquence un approvisionnement variable et des coûts élevés qui fluctuent suivant le taux de change. De plus, comme la disponibilité du plasma dépend des dons de sang, parfois insuffisants, une pénurie pourrait survenir.

À l'échelle mondiale, le Canada est un des pays où on observe la plus grande utilisation d'Ig par habitant [Santé Canada, 2018]. Au Canada, le Québec est actuellement la province qui administre le plus d'Ig par habitant, et ce, depuis les cinq dernières années [Santé Canada, 2018]. L'usage des Ig au Québec est en constante croissance. Il a augmenté de 33,5 % avec un taux d'augmentation annuel de 8,1 % pour l'année 2018-2019 [Héma-Québec, 2019].

Au Québec, les préparations d'Ig sont utilisées comme traitement dans différentes indications, principalement en immunologie (40 %), en neurologie (23,5 %) et en hématologie (19,6 %), mais également en dermatologie ainsi que dans d'autres indications [INSPQ, 2019].

## Contexte de la demande

Le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), rattaché à la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM), s'est questionné sur l'utilisation appropriée des Ig. Même si trois guides d'usage optimal (GUO) des Ig en neurologie, en hématologie et en immunologie ont été publiés par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, respectivement en 2017 [INESSS, 2017b], en 2019 [INESSS, 2019], et en 2020 [INESSS, 2020a], à la demande du CCNMT, aucune recommandation récente n'a été élaborée sur l'usage des Ig dans d'autres spécialités médicales, dont la dermatologie, ce qui pourrait entraîner une utilisation non efficiente de ce produit. C'est pourquoi le MSSS, à la suggestion du CCNMT, a demandé à l'INESSS d'élaborer des recommandations relatives à l'usage optimal des Ig administrées par voie intraveineuse (IgIV) en dermatologie.

En réponse à cette demande du MSSS et pour favoriser l'appropriation, la diffusion et l'adoption des recommandations, l'INESSS a appliqué une approche collaborative, la « mobilisation des connaissances ». Cette démarche consiste à rassembler, à intégrer et à synthétiser de façon rigoureuse l'ensemble des connaissances sur lesquelles reposent les recommandations. Ces connaissances s'appuient sur trois types de données, soit les données scientifiques, qui constituent la « preuve scientifique » à la base des

recommandations, les données contextuelles et la perspective des cliniciens, c'est-à-dire issue de l'expérience de pratique des professionnels de la santé.

Le présent projet a également pour objectif la production d'un guide d'usage optimal pour orienter et soutenir la pratique des dermatologues et d'autres médecins spécialistes qui traitent avec des IgIV des patients atteints d'une des quinze indications dermatologiques retenues. De même, le GUO vise à outiller ces professionnels de la santé pour optimiser l'usage des Ig en dermatologie et d'en assurer l'emploi efficient dans la population cible.

# 1. MÉTHODOLOGIE

L'objectif des travaux réalisés pour produire le présent rapport était d'élaborer des recommandations destinées aux professionnels de la santé et aux décideurs pour favoriser un usage optimal des IgIV en dermatologie au Québec. Un guide d'usage optimal a également été élaboré dans le but d'aider les dermatologues et d'autres médecins spécialistes qui traitent avec des IgIV des personnes atteintes d'une maladie dermatologique.

Pour répondre à la demande du MSSS et favoriser l'appropriation, la diffusion et l'adoption des recommandations, l'INESSS a choisi une approche collaborative, soit la « mobilisation des connaissances ». Cette approche est fondée 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 produites, notamment par les décideurs, les praticiens, les chercheurs, les gestionnaires et les patients (voir l'[annexe A](#)).

La « mobilisation des connaissances » consiste à rassembler, à intégrer et à synthétiser de façon rigoureuse l'ensemble des connaissances sur lesquelles reposent les recommandations sur l'usage optimal des IgIV. Ces connaissances s'appuient sur les trois types de données suivantes, 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, constituent la « preuve scientifique » sur laquelle reposent les recommandations;
- les données contextuelles fournissent de l'information sur les conditions de l'applicabilité des interventions dans un contexte donné, sur la faisabilité et sur l'accessibilité des pratiques ou des interventions à l'étude;
- la perspective des cliniciens, qui renseignent sur l'applicabilité, la pertinence et l'acceptabilité des interventions, provient de l'expérience de pratique des professionnels de la santé.

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

Un plan de réalisation a préalablement été élaboré et validé par le comité consultatif sur l'usage optimal des immunoglobulines en dermatologie de l'INESSS. Ce comité a aussi validé la version finale du présent rapport.

## 1.1. Question décisionnelle et questions clés de recherche

En tout, quinze indications dermatologiques ont été étudiées et sont présentées au tableau 1. Cette liste d'indications a été déterminée à partir des données extraites de guides de pratiques cliniques (GPC), des revues systématiques et d'autres documents pertinents relatifs à l'usage optimal des Ig en dermatologie, complétés par la perspective des cliniciens du comité consultatif.

**Tableau 1 Liste des indications en dermatologie**

| Indications en dermatologie |  |
|-----------------------------|--|
| 1.                          | Dermatomyosite   |
| 2.                          | Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)              |
| 3.                          | Pemphigus (pemphigus vulgaire, pemphigus foliacé et pemphigus paranéoplasique)               |
| 4.                          | Pemphigoïdes (pemphigoïde des muqueuses, pemphigoïde bulleuse et pemphigoïde gestationnelle) |
| 5.                          | Épidermolyse bulleuse acquise  |
| 6.                          | Dermatite herpétiforme   |
| 7.                          | Dermatose bulleuse à IgA linéaire  |
| 8.                          | Sclérœdème   |
| 9.                          | Scléromyxœdème   |
| 10.                         | Xanthogranulome nécrobiotique  |
| 11.                         | Pyoderma gangrenosum   |
| 12.                         | Dermatite atopique / Eczéma  |
| 13.                         | Urticaire  |
| 14.                         | Myxœdème pré tibial  |
| 15.                         | Vasculopathie livédoïde  |

### 1.1.1. Question décisionnelle

Quelles sont les recommandations sur l'usage optimal des Ig en dermatologie dans les indications à l'étude, au Québec?

### 1.1.2. Questions d'évaluation

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

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



**Question 1 - Efficacité**

Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à celle d'un placebo ou d'autres options thérapeutiques, relativement à l'amélioration des signes cliniques et paracliniques, chez l'enfant et l'adulte, dans chacune des indications à l'étude?

**Question 2 - Innocuité**

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

**Question 3 - Modalités d'usage**

Quelles sont les modalités d'usage des IgIV?

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

**Question 4 – Aspects cliniques**

Quelles sont les caractéristiques principales de la maladie dans chacune des indications à l'étude?

**Question 5 – Aspects médico-administratifs**

Quel est le nombre de patients traités et la quantité d'Ig administrée au Québec en 2017-2018 relativement aux indications à l'étude?

**Question 6 – Aspects économiques**

Quels sont les coûts associés à l'usage des Ig dans les indications à l'étude?

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

### **1.2.1. Efficacité, innocuité et modalités d'usage des Ig**

Pour répondre aux questions 1 et 2 sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV, des revues systématiques ont été effectuées à partir de plusieurs bases de données bibliographiques, de la date de leur création jusqu'à février 2020, pour y repérer toutes les études primaires et les revues systématiques, avec ou sans méta-analyse, publiées sur les indications en dermatologie à l'étude. Une mise à jour de la littérature pour la dermatomyosite a été également réalisée pour la période comprise entre janvier 2017 et juillet 2020, en se basant sur la méthodologie employée lors de l'élaboration de l'état des connaissances sur l'usage des immunoglobulines en neurologie publiée en mai 2017 par l'INESSS [INESSS, 2017a]. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour repérer d'autres documents pertinents. De plus, une recherche spécifique a été menée afin de repérer les études et les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques, en utilisant le moteur de recherche Google.

Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada, les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration des États-Unis et Santé Canada, et un rapport sur les incidents et les accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec, publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), ont également été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité.

Pour répondre à la question d'évaluation 3 sur les modalités d'usage des Ig, une revue systématique de la littérature a été effectuée pour repérer les lignes directrices, les guides de pratique clinique et tout autre document présentant des recommandations cliniques, publiés de janvier 2009 à février 2020. Une mise à jour des recommandations de traitements pour la dermatomyosite a également été réalisée pour la période couvrant de janvier 2017 à juillet 2020, en se basant sur la méthodologie employée lors de l'élaboration de l'état des connaissances sur l'usage des immunoglobulines en neurologie [INESSS, 2017a]. Une recherche manuelle de la littérature a également été réalisée en utilisant le moteur de recherche Google et en consultant les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations et d'ordre professionnels concernés par le thème des travaux.

Pour répondre aux questions clés de recherche 1 à 3, la recherche documentaire a été effectuée dans plusieurs bases de données. La sélection des études scientifiques et des documents présentant des recommandations cliniques 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 suivies de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques. Les données ont ensuite été extraites par une professionnelle scientifique et validées par une autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

Des précisions sur la méthode appliquée sont présentées dans le rapport de revues systématiques intitulé *Efficacité et innocuité des immunoglobulines en dermatologie – Rapport de revues systématiques* [INESSS, 2020b].

### 1.2.2. Processus d’appréciation de la preuve scientifique

L’appréciation de la qualité 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](#) (voir le tableau C-1). 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 pour faire état de la confiance dans les résultats des données scientifiques (voir le tableau 2). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les évaluatrices qui ont effectué la revue systématique de la littérature afin de répondre aux questions cliniques.

**Tableau 2 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**

| NIVEAU DE LA PREUVE | DÉFINITIONS   |
|---------------------|---|
| <b>ÉLEVÉ</b>        | Tous les critères ont obtenu une appréciation positive.<br><br>Les évaluateurs ont un niveau de confiance élevé 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.                 |
| <b>MODÉRÉ</b>       | La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive.<br><br>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.                                |
| <b>FAIBLE</b>       | Tous les critères ou la plupart de ceux-ci ont obtenu une appréciation négative.<br><br>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. |
| <b>INSUFFISANT</b>  | Aucune donnée scientifique n’est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes.<br><br>Les évaluateurs n’ont aucune confiance dans le lien établi entre l’effet estimé et les objectifs de l’intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.  |

### **1.2.3. Aspects cliniques et économiques**

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

Les documents retenus pour répondre aux questions 1 à 3 ont été consultés. Une recherche manuelle de la littérature à l'aide du moteur de recherche Google a également été faite en consultant, notamment, les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé, ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations et d'ordres professionnels. Tous les documents en français ou en anglais, sans limites de date, ont été retenus. De plus, les bibliographies des publications pertinentes ont été consultées. Pour répondre à la question 4, le site Orphanet et le site du Regroupement québécois des maladies orphelines ont également été explorés.

L'information principale sur la question 4 a été intégrée dans un tableau-synthèse (voir le tableau 3).

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

### **1.3.1. Aspects médico-administratifs**

Pour répondre à la question 5 portant sur le nombre de patients traités et la quantité d'Ig administrée au cours des années 2017 et 2018 au Québec, un rapport sur l'utilisation des Ig humaines non spécifiques, administrées par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée, produit par l'INSPQ a été consulté [INSPQ, 2019]. L'information contenue dans ce rapport a été extraite à partir de la base de données du système TraceLine<sup>MC</sup>, qui contient des données primaires collectées dans 86 banques de sang sur l'utilisation des Ig. Plus précisément, les variables documentées dans le cadre de ce projet sont le nombre de patients traités relativement à l'ensemble des indications et par indication dermatologique ainsi que le nombre total et le nombre par indication dermatologique de grammes d'Ig administrés. Enfin, le site Web de Santé Canada a été exploré pour déterminer le statut d'homologation des IgIV et des IgSC.

### **1.3.2. Consultations auprès des parties prenantes**

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

Le Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées) (CEC-UOM-PMNO) a aussi contribué aux travaux en soumettant des commentaires et en déterminant des enjeux sur les plans clinique et organisationnel. Ce comité a pour mandat d'assurer la rigueur scientifique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS. À cette fin, les membres ont partagé leurs connaissances et leur savoir en appui à l'exercice du cycle d'activités scientifiques de l'INESSS en matière de priorisation, de production, de soutien à l'implantation, de mesure et d'évaluation. La liste des membres de ce comité est présentée dans les pages liminaires de ce document.

Par ailleurs, deux informateurs clés, soit des dermatologues pédiatriques, ont été consultés afin de recueillir leurs expériences et leurs connaissances approfondies sur certains questionnements relatifs à l'usage des Ig en dermatologie.

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

Les aspects médico-administratifs ont été présentés sous forme de synthèse dans un tableau (voir le tableau 3). Les consultations et les rencontres avec les parties prenantes ont permis, notamment, de recueillir leur perspective et de contextualiser les données scientifiques et cliniques analysées au regard de la pratique clinique québécoise. Leur contribution a été consignée de manière qualitative en utilisant des comptes rendus de réunion. Ces documents 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. L'information a ensuite été intégrée au tableau-synthèse (voir le tableau 3).

### **1.3.4. Confidentialité et considérations éthiques**

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

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

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

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

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

Les recommandations relatives à l'usage des IgIV en dermatologie ont été élaborées avec l'aide des membres du comité consultatif. Sur chaque question de recherche, un tableau-synthèse mettant en parallèle : 1) les données scientifiques; 2) les recommandations de bonne pratique clinique provenant des documents 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, a été présenté au comité consultatif. Des données contextuelles et la perspective des cliniciens sur chacune des recommandations ont été apportées par les experts au cours des réunions. Chacun des tableaux de preuve était accompagné d'une synthèse narrative mettant en parallèle les données issues de la recherche, du contexte et de l'expérience et soulignant les éléments concordants et les éléments divergents.

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

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

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

Un processus délibératif informel portant sur l'ensemble de la preuve a permis de formuler des recommandations initiales. De façon générale, lors des rencontres 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, les moyens disponibles dans les différents milieux ainsi que les conséquences de leur application dans la population cible, et les répercussions potentielles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

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

## **1.5. Validation par les pairs**

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

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final.

## **1.6. Mise à jour**

L'évaluation de la pertinence de mettre à jour le guide d'usage optimal se fera dans quatre ans à partir de la date de publication de la présente version.

## 2. RÉSULTATS

### 2.1. Efficacité, innocuité et modalités d'usage des Ig

#### 2.1.1. 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 a permis de repérer 4 430 publications, dont :

- 12 revues systématiques de la littérature et 63 études primaires, principalement des études de cohorte et des études quasi expérimentales comparatives avant-après, sur l'efficacité et l'innocuité d'un traitement avec des IgIV par rapport à celles d'un placebo ou d'autres options thérapeutiques ou à l'absence de traitement avec des Ig, dans 12 indications dermatologiques;
- 19 GPC sur les modalités d'usage des IgIV, dont 3 GPC nationaux de bonne qualité méthodologique, qui portent sur l'usage général des IgIV au Canada [Prairie Collaborative IG, 2018], au Royaume-Uni [Department of Health, 2011] et en Australie [National Blood Authority, 2018].

#### 2.1.2. Efficacité et innocuité des IgIV

##### 2.1.2.1. Efficacité

Aux fins du présent projet, 15 indications dermatologiques ont été étudiées dans les revues systématiques ou les mises à jour de la littérature réalisées. Un effet bénéfique des IgIV a été rapporté dans quelques ECRA, études de cohortes et études quasi expérimentales comparatives avant-après selon un niveau de preuve global jugé :

- de modéré à faible dans 3 indications, soit le pemphigus, la pemphigoïde et le scléromyxœdème;
- faible dans 5 indications, soit le xanthogranulome nécrobiotique, le myxœdème pré tibial, la dermatite atopique, l'urticaire et la vasculopathie livédoïde.

De plus, les résultats des revues systématiques de la littérature et des études primaires n'ont indiqué aucune différence statistiquement significative, selon un niveau de preuve global jugé de modéré à faible, entre un traitement avec des IgIV combiné à un traitement dont l'efficacité est reconnue dans le cas de cette maladie et ce traitement actif seul dans une indication, soit le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique. De plus, les résultats des revues systématiques de la littérature et des études primaires n'ont indiqué aucune différence statistiquement significative, selon un niveau de preuve global jugé faible, entre un traitement avec des IgIV et d'autres options thérapeutiques pour traiter une dermatomyosite.



Les données scientifiques ont été jugées insuffisantes pour tirer des conclusions relativement à l'efficacité des IgIV dans cinq indications, soit le pyoderma gangrenosum, le scléroœdème, la dermatite herpétiforme, l'épidermolyse bulleuse acquise et la dermatose bulleuse à IgA linéaire.

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés sous forme de synthèse au tableau 3. Les résultats complets sont présentés dans le rapport de revues systématiques intitulé *Efficacité et innocuité des immunoglobulines en dermatologie – Rapport de revues systématiques* [INESSS, 2020b].

#### **2.1.2.2. Innocuité**

On peut distinguer les deux catégories suivantes de réactions transfusionnelles<sup>1</sup> selon leur gravité :

- Les réactions transfusionnelles non graves, qui sont les plus fréquentes, telles que : céphalées post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, réaction allergique mineure – urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal, douleurs atypiques, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle.
- Les réactions transfusionnelles graves, qui sont habituellement rares, telles que : réaction allergique majeure – anaphylaxie, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire post-transfusionnel aigu et œdème pulmonaire post-transfusionnel aigu et insuffisance rénale aiguë.

Les résultats complets sur l'innocuité des IgIV sont présentés dans le rapport de revues systématiques cité plus haut [INESSS, 2020b].

#### **2.1.3. Modalités d'usage**

L'information relative aux modalités d'usage des IgIV est globalement issue de 19 GPC ainsi que des monographies des produits. La plupart des indications n'ont toutefois été abordées, principalement, que dans trois GPC nationaux de bonne qualité méthodologique provenant du Canada, du Royaume-Uni et de l'Australie. Les résultats complets sur les modalités d'usage des IgIV sont présentés dans le rapport de revues systématiques cité précédemment [INESSS, 2020b].

##### **2.1.3.1. Recommandations tirées des guides de pratique clinique**

L'information sur chacune des 15 indications à l'étude contenue dans les guides de pratique clinique a été répartie 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 concernant les recommandations des GPC tient compte de ces 6 catégories.

---

<sup>1</sup> Bien que la question de recherche ait porté sur les effets indésirables, il est apparu au cours du projet que, dans la province de Québec, le terme « réaction transfusionnelle » est privilégié.

L'usage des IgIV :

- est recommandé ou envisageable en option de traitement, dans tous les GPC, dans cinq indications, soit la dermatomyosite, le pemphigus, le pemphigoïde, l'épidermolyse bulleuse acquise et le pyoderma gangrenosum;
- est recommandé ou envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle par la majorité des GPC pour trois indications<sup>2</sup>, soit le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, la dermatose bulleuse à IgA linéaire et le scléromyxœdème;
- est recommandé ou envisageable en option de traitement dans certains GPC, dans deux indications<sup>3</sup> soit la dermatite atopique et l'urticaire;
- est non examiné, ou il y a absence de recommandations, dans cinq indications, soit le sclérocœdème, le xanthogranulome nécrobiotique, le myxœdème pré tibial, la dermatite herpétiforme et la vasculopathie livédoïde.

Les recommandations tirées des différents guides de pratique clinique concernant les quinze indications à l'étude sont présentées au tableau 3.

#### **2.1.4. Doses et fréquence d'administration**

En ce qui concerne le traitement du syndrome de Stevens-Johnson ou de la nécrolyse épidermique toxique, les trois GPC nationaux recommandent l'administration d'une dose totale d'IgIV qui se situe entre 2 à 3 g/kg, en dose unique ou répartie durant 3 à 5 jours [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011]. Cette indication présente une caractéristique aiguë et non chronique, indiquant que le traitement avec des IgIV n'est pas récurrent. Le guide australien précise que les IgIV sont recommandées pour traiter la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique, alors qu'elles ne sont pas recommandées pour traiter le syndrome de Stevens-Johnson [National Blood Authority, 2018].

Dans le cas des maladies dermatologiques, comme les maladies bulleuses auto-immunes (pemphigoïde, pemphigus, dermatite herpétiforme, la dermatose bulleuse à IgA linéaire et épidermolyse bulleuse acquise), le scléromyxœdème, le pyoderma gangrenosum, la dermatite atopique, l'urticaire ou la vasculopathie livédoïde ou la dermatomyosite, les IgIV sont recommandées comme traitement d'initiation à une dose totale de 1,5 à 3 g/kg, en dose unique ou répartie durant 2 à 5 jours, et comme traitement d'entretien à une dose comprise entre 0,4 à 2 g/kg, répartie durant 2 à 5 jours et répétée

---

<sup>2</sup> Il s'agit des indications dans lesquelles l'usage des IgIV est classé dans une des catégories suivantes : recommandé, envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle dans plus de la moitié des GPC, et dans l'une des catégories suivantes : non examiné ou absence de recommandations dans les autres GPC.

<sup>3</sup> Il s'agit des indications dans lesquelles l'usage des IgIV est classé dans une des catégories suivantes : recommandé, envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle dans moins de la moitié des GPC, et dans l'une des catégories suivantes : non examiné ou absence de recommandations dans les autres GPC.

toutes les 4 à 6 semaines. Le guide canadien précise que les IgIV sont administrées en complément d'un traitement immunosuppresseur conventionnel. Lorsque les personnes présentent une rémission clinique ou un contrôle de la maladie, la dose d'IgIV doit être progressivement réduite ou l'intervalle entre chaque traitement doit graduellement augmenter jusqu'à un maximum de six semaines. Les guides retenus ne mentionnent aucune particularité quant à la dose ou à la fréquence d'administration des IgIV chez l'enfant ou chez la femme enceinte.

Les monographies des IgIV n'établissent pas de posologies particulières pour les maladies dermatologiques. Les doses et les fréquences d'administration recommandées dans les guides de pratique clinique sont présentées, sous forme de synthèse, à l'[annexe D](#).

En ce qui concerne les personnes dont l'indice de masse corporelle est supérieur ou égal à 30 kg/m ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal<sup>4</sup>, le GPC britannique propose que les prescripteurs considèrent l'utilisation du poids ajusté<sup>5</sup> pour calculer la dose d'IgIV [Department of Health, 2011]. Selon cette approche, qui repose sur le fait que les IgIV se distribuent peu dans le tissu adipeux, les patients obèses ou qui ont un surplus de poids reçoivent une plus faible dose d'IgIV que si la dose était calculée en fonction de leur poids réel (descripteur de poids associé au risque le plus faible de mortalité). Le guide australien n'a pas formulé de recommandation concernant l'utilisation d'un descripteur de poids autre que le poids réel, considérant que, même si certaines données soutiennent l'utilisation du poids maigre (poids excluant le tissu adipeux), des recherches additionnelles sont nécessaires [National Blood Authority, 2018].

#### **2.1.4.1. Contre-indications et précautions**

Les contre-indications communes aux IgIV et les précautions principales à prendre sont présentées à l'[annexe D](#).

#### **2.1.4.2. Durée du traitement**

Dans le guide de pratique clinique britannique, les indications sont classées selon la durée du traitement avec des IgIV. On y distingue ainsi les indications dans lesquelles un traitement à court terme (3 mois ou moins) et celles dans lesquelles un traitement à long terme (3 mois ou plus) est recommandé [Department of Health, 2011]. Le traitement du syndrome de Stevens-Johnson ou de la nécrolyse épidermique toxique est recommandé à court terme alors que deux indications dermatologiques, soit la dermatomyosite et les maladies bulleuses auto-immunes, sont classées parmi les indications pour lesquelles un traitement à long terme est recommandé. Les autres indications abordées qui présentent une recommandation d'usage des IgIV sont classées dans le groupe d'indications grises pour lesquelles aucune durée du traitement n'est établie. Le guide canadien recommande quant à lui que les IgIV soient administrées durant 3 à 6 mois pour évaluer l'efficacité du traitement dans le cas de huit indications, soit le pemphigus, la

---

<sup>4</sup> Poids idéal : descripteur de poids associé au risque le plus faible de mortalité.

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

pemphigoïde, l'épidermolyse bulleuse acquise, la dermatite herpétiforme, la dermatose bulleuse à IgA linéaire, la dermatite atopique, l'urticaire et la vasculopathie livédoïde [Prairie Collaborative IG, 2018]. Toutefois, le traitement peut être nécessaire à plus long terme en cas de rechute de la maladie; le guide canadien recommande des périodes de lavages régulières entre les traitements avec des IgIV. Le guide australien recommande quant à lui, que le traitement aux IgIV doit être poursuivi durant quatre mois avant d'évaluer leur efficacité pour traiter une dermatomyosite. Les autres documents étudiés ne traitent pas de la durée du traitement.

#### **2.1.4.3. Amorce, suivi et arrêt du traitement**

Dans le cas du syndrome de Stevens-Johnson ou de la nécrolyse épidermique toxique, l'amorce du traitement avec des IgIV est recommandée après l'établissement du diagnostic par un dermatologue ou un immunologue, dans un contexte d'évolution rapide de la maladie qui touche plus de 10 % de la surface corporelle, quand les autres options thérapeutiques sont contre-indiquées ou si le pronostic vital de la personne est engagé. Les trois guides nationaux précisent que le traitement avec des IgIV doit être initié le plus rapidement possible, préférablement durant les 24 heures suivant le diagnostic ou les 48 heures suivant la manifestation des premiers symptômes, pour favoriser la guérison et réduire la mortalité. Aucune recommandation sur le suivi ou l'arrêt du traitement n'a été identifiée dans l'ensemble des guides de pratique clinique retenus.

Pour les autres indications dermatologiques, l'amorce du traitement avec des IgIV est recommandée après l'établissement du diagnostic par un dermatologue ou un immunologue et lorsque les traitements standards sont considérés comme des échecs ou sont inappropriés chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie. Pour la dermatomyosite, l'amorce des IgIV est recommandée lorsque les traitements standards, tels que les corticostéroïdes ou les agents immunosuppresseurs, sont considérés comme des échecs ou sont inappropriés chez les personnes atteintes de myosites ou en présence de dysphagie. En ce qui concerne la fréquence de l'évaluation, le guide de pratique clinique britannique recommande que le traitement soit reconsidéré tous les ans chez les personnes traitées à long terme [Department of Health, 2011]. Concernant ces personnes, le guide canadien recommande plutôt une évaluation au plus tard six mois après l'amorce du traitement et, par la suite, au moins une fois par an [Prairie Collaborative IG, 2018]. Les recommandations australiennes sont semblables aux recommandations canadiennes. Toutefois, le guide précise que l'efficacité des IgIV doit être démontrée après six mois de traitement pour que celui-ci soit renouvelé [National Blood Authority, 2018].

Concernant l'évaluation de la réponse au traitement, les guides de pratique clinique britannique et australien proposent des critères propres à chaque indication. Le guide canadien recommande de fonder l'administration des IgIV sur des mesures objectives de leur efficacité, mais il ne donne aucune précision à propos des critères à appliquer.

En ce qui concerne l'arrêt du traitement, le guide canadien recommande de considérer l'arrêt des IgIV après trois à six mois si aucun bénéfice clinique n'est observé. Le guide australien recommande quant à lui, l'arrêt du traitement lorsque la personne traitée est

en rémission, que la maladie est contrôlée ou lorsque la personne traitée ne répond pas au traitement après quatre mois.

### **2.1.5. Aspects cliniques**

Les caractéristiques principales des quinze indications à l'étude sont présentées au tableau 3. La description des aspects cliniques relatifs à ces indications a été bonifiée par les membres du comité consultatif.

### **2.1.6. Aspects médico-administratifs**

Au Québec, les données quantitatives sur l'usage des Ig proviennent de la base de données du système TraceLine<sup>MC</sup>. Il faut considérer ces données avec prudence, parce que ce système présente des limites majeures qui sont liées, notamment, au fait que les diagnostics sont saisis manuellement à partir des ordonnances sur papier et que l'uniformisation du libellé des diagnostics ou des indications de traitement saisis dans la base n'est pas toujours systématiquement appliquée. Ces données, qui ont été analysées par l'INSPQ, sont présentées ci-après à titre indicatif pour donner une idée des indications dermatologiques dans lesquelles l'administration d'Ig est la plus importante. Ainsi, en 2017-2018, selon les données obtenues à partir de 29 établissements de santé représentant 86 banques de sang, les IgIV ont été administrées à 4 personnes atteintes de pemphigoïde bulleuse, 6 personnes atteintes de pemphigoïde vulgaire, 2 personnes atteintes du syndrome de Stevens-Johnson et à 72 personnes avec une maladie dermatologique non précisée, ce qui équivaut à 19 418 grammes d'Ig [INSPQ, 2019]. Il faut toutefois préciser que ce résultat n'inclut pas les personnes atteintes de dermatomyosite qui est plutôt classée comme une indication neurologique (129 personnes, soit un total de 72 205 grammes d'IgIV). Aucune information sur l'usage des IgSC en dermatologie n'a été établie dans ce rapport.

L'information selon l'indication est présentée en détail au tableau 3.

### **2.1.7. Aspects économiques**

En 2017-2018, plus de 2 000 000 de grammes d'Ig ont été administrés au Québec, soit pour un total de plus de 180 M\$ [INSPQ, 2019]. Ce prix peut varier en fonction du taux de change du dollar canadien et du volume de plasma de fractionnement collecté par Héma-Québec. De plus, comme la demande en Ig est grandissante, les coûts qui sont associés à l'usage de ces produits sont en constante augmentation.

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

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

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

Dans une étude américaine de cohorte, le coût des IgIV a été comparé au coût d'un traitement avec un immunosuppresseur chez 72 personnes atteintes d'une maladie immunobulleuse [Daoud et Amin, 2006]. L'analyse des données indique que le traitement avec des immunosuppresseurs est de 2 à 5 fois plus coûteux que les IgIV pour traiter la pemphigoïde des muqueuses ( $p < 0,0005$ ;  $p < 0,05$ ), la pemphigoïde oculaire cicatricielle ( $p < 0,0005$ ;  $p < 0,0005$ ), la pemphigoïde bulleuse ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,01$ ) et le pemphigus vulgaire ( $p = 0,005$ ;  $p = 0,01$ ) sur la base des coûts totaux ou des coûts annuels associés aux deux thérapies [Daoud et Amin, 2006]. Cette analyse des coûts comprenait le prix du médicament et les coûts associés à la prise en charge des effets secondaires comprenant le prix des hospitalisations. Initialement, le prix des immunosuppresseurs est inférieur à celui des IgIV. Cependant, lorsque le coût des effets secondaires causés par les immunosuppresseurs est inclus dans l'analyse, les IgIV deviennent moins coûteux que les immunosuppresseurs [Daoud et Amin, 2006]. Néanmoins, Daoud et Amin ne recommandent pas l'usage des IgIV chez toutes les personnes atteintes de ces quatre maladies bulleuses auto-immunes, mais plutôt chez les personnes qui n'ont pas répondu aux traitements avec les immunosuppresseurs ou qui ont développé des effets indésirables sévères à ces traitements.

Une étude pharmacoéconomique réalisée en Nouvelle-Zélande en 2002 a analysé les coûts directs associés aux différents traitements de la dermatite atopique durant une période de trois mois [Lamb et Rademaker, 2002]. L'analyse indique que les IgIV sont le second traitement le plus coûteux avec un coût total de 20 851,80 NZ\$ (comprenant le prix des IgIV, le coût des équipements et en personnel) après l'IFN $\gamma$  (24 492, 60 NZ\$), et comparativement à la cyclosporine (2 545,92 NZ\$), la prednisone (394,40 NZ\$) ou les crèmes d'hydrocortisone à 1 % (79,32 NZ\$) [Lamb et Rademaker, 2002].

## **2.1.8. Consultation des parties prenantes**

### **2.1.8.1. Consultation du comité consultatif**

Au total, deux rencontres avec les membres du comité consultatif ont été tenues, soit une première en visioconférence d'une durée d'une heure au mois de janvier 2020 dans trois sites répartis entre Québec et Montréal, suivie d'une rencontre téléphonique d'une durée de trois heures au mois de mars 2020. D'avril à juillet 2020, des courriels ont été échangés avec les membres du comité consultatif pour valider le rapport de revues systématiques, le rapport en soutien au guide d'usage optimal ainsi que le guide lui-même. Les principaux constats issus de ces discussions sont présentés au tableau 3 et à l'[annexe D](#).

### **2.1.8.2. Consultation du comité d'excellence clinique - usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées)**

Le plan de réalisation du projet a été transmis aux membres du CEC-UOM-PMNO pour commentaires.

**Tableau 3 Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et expérientielles sur l'usage des IgIV dans chacune des indications à l'étude pour les 15 indications dermatologiques**

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique   |                  |   | Données contextuelles et perspective des cliniciens   |   |   |
|---|------------------|---|---|---|---|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)   | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC   | Caractéristiques principales de la maladie  | Données médico-administratives (2017-2018)  | Commentaires des membres du comité consultatif  |
| <b>1- Dermatomyosite</b>  |                  |   |   |   |   |
| <p><u>Mise à jour de la littérature depuis 2017</u><br/>Aucune différence significative concernant la sévérité de la maladie (autres traitements)</p> | Faible           | <p><b>Recommandées :</b><br/>1- Considérées chez les personnes adultes qui ne répondent pas aux 1<sup>res</sup> lignes de traitement ou lors de situation grave potentiellement mortelle, comme la dysphagie, en traitement de 1<sup>re</sup> intention. Considérées chez les enfants en plus d'un traitement par corticostéroïdes et/ou immunosuppresseur au début du traitement ou lorsque la réponse est sous-optimale pour les maladies cutanées persistantes lorsque la maladie musculaire est par ailleurs bien contrôlée<br/>2- Recommandées chez les personnes qui présentent une faiblesse musculaire importante ou une dysphagie et qui ne répondent pas aux corticostéroïdes et autres agents immunosuppresseurs.<br/>3- Recommandées pour traiter une faiblesse musculaire importante ou une dysphagie chez les adultes qui n'ont pas répondu aux corticostéroïdes et autres agents immunosuppresseurs ou chez les enfants<br/>4- Probablement bénéfique [Perez <i>et al.</i>, 2017]<br/>5- Les preuves suggèrent que le traitement des cas réfractaires de myopathie auto-immune systémique par IgIV en monothérapie ou en association semble améliorer la force musculaire et d'autres paramètres biochimiques.[de Souza <i>et al.</i>, 2019]<br/>6- Les IgIV peuvent être initiées pour traiter les personnes résistantes aux stéroïdes et en option de traitement pour celles qui présentent une dysphagie, ou considérées pour traiter des symptômes sévères de la peau [Kohsaka <i>et al.</i>, 2019].<br/>7- Recommandées pour traiter les personnes atteintes de la forme juvénile de dermatomyosite</p> | Maladie auto-immune qui affecte la peau et certains muscles, qui se caractérise par des rougeurs, majoritairement au niveau du visage, associées à une faiblesse voire à des douleurs musculaires, particulièrement aux cuisses, aux bras et aux épaules. | Administration de 72 205 g d'IgIV chez 129 personnes atteintes de dermatomyosite, soit 6,3 % des usagers. | <ul style="list-style-type: none"> <li>À la suite de la mise à jour de la littérature, les membres du comité indiquent leur accord pour répéter la recommandation présente dans le GUO des Ig en neurologie sans aucun changement dans le guide en dermatologie (IgIV recommandées en option de traitement).</li> </ul> |



| Données scientifiques et de bonne pratique clinique   |                  |  | Données contextuelles et perspective des cliniciens  |   |   |
|---|------------------|--|--|---|---|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)   | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC  | Caractéristiques principales de la maladie   | Données médico-administratives (2017-2018)  | Commentaires des membres du comité consultatif  |
|   |                  | et réfractaires aux autres traitements, particulièrement quand les lésions de la peau sont importantes. [Bellutti Enders <i>et al.</i> , 2017]   |  |   |   |
| <b>2- Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique</b>  |                  |  |  |   |   |
| Aucune différence statistiquement significative sur le taux de mortalité selon le SCORTEN, le ratio de mortalité standardisé et le taux de mortalité (soins de soutien, témoins historiques, corticostéroïdes ou immunosuppresseurs). | Faible           | <b>Recommandé :</b><br>1- Recommandées comme option de traitement quand les thérapies standards sont contre-indiquées ou quand le pronostic vital de la personne est engagé.<br>2- Recommandées quand les traitements standards sont contre-indiqués ou quand le pronostic vital de la personne est engagé.<br>3- Recommandées pour traiter NET ou SSJ/NET présentant une évolution rapide la maladie et qui touchent plus de 10 % de la surface corporelle de la personne.<br>4- Considérées pour traiter les personnes avec un diagnostic confirmé de NET. Les IgIV doivent être administrées rapidement après la confirmation du diagnostic en association avec des soins au service intensif [Enk <i>et al.</i> , 2016].<br>5- Recommandées malgré l'absence de preuve concernant le bénéfice ou les effets indésirables des IgIV. Les IgIV doivent être administrées sous la supervision d'un dermatologue [Creamer <i>et al.</i> , 2016].<br>6- Si un traitement immunomodulateur est prescrit, les IgIV doivent être administrées sous la supervision d'une équipe multidisciplinaire spécialisée en insuffisance cutanée dans le cadre de recherche clinique et/ou du registre de cas [McPherson <i>et al.</i> , | Maladies dermatologiques aiguës potentiellement mortelles, qui se caractérisent par des lésions ulcéreuses, une éruption et une desquamation cutanée touchant toutes les muqueuses. Généralement provoquées par un traitement médical, les personnes touchées par ces maladies sont hospitalisées dans les unités des grands brûlés où il est assuré la prise en charge globale de la personne mais aussi l'arrêt du médicament imputable le plus rapide possible. | Administration de 365 g d'Ig soit 0,2 % total d'Ig à 3 personnes pour traiter un syndrome de Stevens-Johnson, soit 0,2 % des usagers. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les membres du comité ont indiqué que la prise en charge des personnes atteintes du syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique est variable au Canada et que d'autres traitements seraient plus efficaces que les IgIV pour soigner ces pathologies.</li> <li>• Les IgIV sont souvent envisagés lorsque les autres options thérapeutiques sont contre-indiquées ou quand la maladie s'aggrave malgré l'usage d'autres thérapies.</li> <li>• Les membres du comité indiquent que les IgIV ne doivent pas être envisagées en 1<sup>re</sup> ligne de traitement, mais dans certains cas particuliers.</li> </ul> |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de jours d'hospitalisation comparativement aux soins de soutien, témoins historiques corticostéroïdes en traitement unique ou en association avec des IgIV.      | Modéré           |  |  |   |   |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le pourcentage de la surface corporelle touchée par la maladie (soins de soutien ou témoins historiques).  | Faible           |  |  |   |   |

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique   |                  |   | Données contextuelles et perspective des cliniciens |  |  |
|---|------------------|---|---|--|--|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)   | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC | Caractéristiques principales de la maladie          | Données médico-administratives (2017-2018) | Commentaires des membres du comité consultatif |
| Aucune différence statistiquement significative concernant la progression de la maladie durant les 14 jours suivant le traitement (soins de soutien).   | Faible           | 2019].<br>7- Utilisation avec prudence des IgIV à forte dose chez les personnes qui présentent une insuffisance rénale ou dont la fonction cardiaque est altérée [Gupta <i>et al.</i> , 2016].  |   |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de jours avant la fermeture des plaies ou la réépipithélisation (soins de soutien ou témoins historiques ou corticostéroïdes). | Faible           |   |   |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de jours avec un soutien ventilatoire (soins de soutien ou contrôle historique).   | Faible           |   |   |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de personnes intubées et la durée de la ventilation mécanique avec une trachéotomie (soins de soutien ou témoins historiques). | Faible           |   |   |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de personnes qui développent une septicémie (soins de soutien ou témoins historiques).   | Faible           |   |   |  |  |

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique  |                  |   | Données contextuelles et perspective des cliniciens |  |  |
|--|------------------|---|---|--|--|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)  | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC | Caractéristiques principales de la maladie          | Données médico-administratives (2017-2018) | Commentaires des membres du comité consultatif |
| Augmentation statistiquement significative du nombre de complications par personne (soins de soutien ou contrôle historique).  | Faible           |   |   |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant l'incidence des complications (corticostéroïdes).   | Faible           |   |   |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de personnes avec des complications de modérées à sévères sur la surface oculaire (corticostéroïdes ou soins de santé). | Faible           |   |   |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant la durée moyenne du traitement avant l'arrêt de la progression de la maladie (corticostéroïdes).                                  | Faible           |   |   |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de personnes avec une septicémie ou des infections (corticostéroïdes).  | Faible           |   |   |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant la correction de l'acuité visuelle (corticostéroïdes ou soins de santé).  | Faible           |   |   |  |  |

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique   |                  |  | Données contextuelles et perspective des cliniciens   |  |   |
|---|------------------|--|---|--|---|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)   | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC  | Caractéristiques principales de la maladie  | Données médico-administratives (2017-2018)   | Commentaires des membres du comité consultatif  |
| <b>3- Pemphigus</b>   |                  |  |   |  |   |
| Différence statistiquement significative concernant le temps d'échappement au protocole cumulatif au jour 85 (durée pendant laquelle aucun traitement supplémentaire pour contrôler la maladie n'est nécessaire) (placébo). | Faible           | <b>Recommandé :</b><br>1- Recommandées pour traiter le pemphigus à IgA, le syndrome multiorganique auto-immun paranéoplasique, le pemphigus foliacé et pemphigus vulgaire, en association avec des corticostéroïdes et/ou des traitements immunosuppresseurs. Les IgIV ne sont pas recommandées en monothérapie, mais peuvent être justifiées dans certains cas quand les autres traitements sont inefficaces ou contre-indiqués.<br>2- Recommandées chez les personnes avec une forme sévère de pemphigus vulgaire ou foliacé et pour lesquelles les traitements conventionnels (corticostéroïdes, échanges plasmatiques ou immunosuppresseur) ont été un échec ou sont contre-indiqués.<br>3- Recommandées pour traiter la forme sévère du pemphigus vulgaire comme adjuvant à un traitement prolongé aux corticostéroïdes et aux immunosuppresseurs ou lorsque les traitements standards sont contre-indiqués, ou pour traiter un pemphigus foliacé résistant aux traitements standards ou lorsqu'ils sont contre-indiqués.<br>4- Recommandées pour traiter les maladies bulleuses auto-immunes [Perez <i>et al.</i> , 2017]<br>5- Recommandées pour traiter les maladies bulleuses auto-immunes (pemphigus vulgaire et foliacé) qui sont réfractaires aux traitements standards et pour traiter les formes sévères de pemphigus à IgA ou de pemphigus paranéoplasique. Les IgIV doivent être administrées en seconde ligne de traitement en association avec des stéroïdes et des immunosuppresseurs. Les IgIV ne sont pas recommandées en 1 <sup>re</sup> intention sauf si les traitements immunosuppresseurs sont contre-indiqués [Enk <i>et al.</i> , 2016]. | Dermatose auto-immune rare, potentiellement mortelle si elle n'est pas traitée, qui se caractérise par la présence de bulles intraépidermiques et intraépithéliales, des érosions étendues à la peau et aux muqueuses. Le diagnostic est basé sur des biopsies cutanées pour une étude histopathologique et par immunofluorescence directe. L'immunofluorescence indirecte et parfois un test ELISA peuvent être aussi réalisés. Le groupe des pemphigus comprend de la forme la plus fréquente à la moins fréquente le pemphigus vulgaire, le pemphigus foliacé, le pemphigus paranéoplasique et le pemphigus à IgA. | Administration de 1 820 g d'Ig soit 1,0 % total d'Ig chez 6 personnes pour traiter un pemphigus vulgaire soit 0,5 % des usagers. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les IgIV sont utilisées pour traiter le pemphigus, toutefois les membres du comité indiquent qu'elles ne doivent pas être administrées en 1<sup>re</sup> ligne de traitement, mais seulement pour soigner les personnes atteintes des formes sévères de la maladie ou réfractaires aux traitements standards ou présentant une contre-indication aux autres options thérapeutiques.</li> <li>• Le rituximab est d'ailleurs employé avant les IgIV qui sont administrées en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne de traitement.</li> <li>• Les IgIV sont administrées afin de permettre une rémission rapide de la maladie.</li> <li>• Les conditions d'usage des IgIV pour traiter les 4 sous-types de pemphigus (pemphigus à IgA, pemphigus vulgaire, pemphigus foliacé et pemphigus paranéoplasique) sont similaires.</li> </ul> |
| Diminution statistiquement significative de l'activité du pemphigus (placébo)<br><br>Aucune différence statistiquement significative du score d'activité du pemphigus (avant le traitement aux Ig)                          | Faible           |  |   |  |   |
| Diminution statistiquement significative de la dose et de la durée du traitement concomitant aux prednisones (avant le traitement aux Ig).  | Modéré et Faible |  |   |  |   |
| Augmentation statistiquement significative du nombre de rémissions (avant le traitement aux Ig).  | Faible           |  |   |  |   |
| Diminution statistiquement significative du nombre de rechutes (avant le traitement aux Ig).  | Modéré           |  |   |  |   |
| Différence statistiquement significative du nombre de récurrences (avant le traitement aux Ig).   | Faible           |  |   |  |   |

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique   |                  |  | Données contextuelles et perspective des cliniciens   |  |  |
|---|------------------|--|---|--|--|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)   | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC  | Caractéristiques principales de la maladie  | Données médico-administratives (2017-2018)   | Commentaires des membres du comité consultatif   |
| Diminution statistiquement significative du nombre d'hospitalisations et de la durée des hospitalisations (avant le traitement aux Ig). | Faible           | 6- Recommandées en 3 <sup>e</sup> ligne de traitement. Les IgIV peuvent être considérées comme traitement d'entretien chez des personnes avec une forme réfractaire ou sévère de pemphigus vulgaire qui ne répondent à aucun traitement standard. Les IgIV sont sécuritaires chez les femmes enceintes. Les IgIV sont recommandées pour la forme juvénile du pemphigus vulgaire en monothérapie ou en combinaison avec des traitements standards. Les IgIV peuvent être données en 2 <sup>e</sup> intention chez les enfants, car les risques de thromboembolisme ou d'insuffisance rénale sont moins élevés que chez les adultes [Harman <i>et al.</i> , 2017]. |   |  |  |
| Augmentation statistiquement significative de la qualité de vie (avant le traitement aux Ig).   | Faible           |  |   |  |  |
| Diminution statistiquement significative du taux d'anticorps anti DSG3 ou DSCG1 (avant le traitement aux Ig).                           | Faible           |  |   |  |  |
| Augmentation statistiquement significative du taux de livine et de XIAP (avant le traitement aux Ig).                                   | Faible           |  |   |  |  |
| Différence statistiquement significative du nombre de rémissions cliniques ou sérologiques (corticostéroïdes).                          | Faible           |  |   |  |  |
| <b>4- Groupe des pemphigoïdes</b>   |                  |  |   |  |  |
| Diminution statistiquement significative de la sévérité de la maladie aux jours 15 et 57 post-traitement (placébo)                      | Faible           | <b>Recommandé :</b><br>1- Recommandées pour traiter la pemphigoïde bulleuse et la pemphigoïde des muqueuses, en association avec des corticostéroïdes et/ou des traitements immunosuppresseurs. Les IgIV ne sont pas recommandées en monothérapie, mais peuvent être justifiées dans certains cas quand les autres traitements sont inefficaces ou contre-indiqués.<br>2- Recommandées chez les personnes avec une forme sévère de pemphigoïde bulleuse et pour lesquelles les traitements conventionnels (corticostéroïdes, échanges plasmatiques ou immunosuppresseur) ont été un échec ou   | Maladie qui se manifeste par du prurit, l'apparition de plaques érythémateuses, de bulles et éventuellement d'érosions. Le diagnostic est basé sur une évaluation clinique et des biopsies cutanées réalisées pour des analyses histologiques et immunologiques. Le groupe des pemphigoïdes | Administration de 2 080 g d'Ig soit 1,2 % total d'Ig chez 4 personnes pour traiter une pemphigoïde bulleuse, soit 0,3 % des usagers. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les IgIV sont utilisées pour traiter la pemphigoïde. Toutefois les membres du comité indiquent qu'elles ne doivent pas être administrées en 1<sup>re</sup> ligne de traitement, mais seulement pour traiter les personnes atteintes des formes sévères selon les mêmes conditions d'usage que pour traiter le pemphigus.</li> <li>Les IgIV peuvent être envisagées en 1<sup>re</sup> ligne de traitement dans un contexte d'une pemphigoïde secondaire</li> </ul> |
| Diminution statistiquement significative de l'érosion des bulles et de l'apparition de nouvelles bulles (placébo)                       | Faible           |  |   |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative du taux d'anticorps anti-BP180 (placébo)  | Faible           |  |   |  |  |

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique  |                  |   | Données contextuelles et perspective des cliniciens  |  |  |
|--|------------------|---|--|--|--|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)  | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC   | Caractéristiques principales de la maladie   | Données médico-administratives (2017-2018) | Commentaires des membres du comité consultatif   |
| Diminution statistiquement significative du nombre moyen de récives (avant le traitement aux Ig ou immunosuppresseur)                                  | Faible           | <p>sont contre-indiqués.</p> <p>3- Recommandées pour traiter la pemphigoïde bulleuse ou la pemphigoïde des muqueuses résistante aux corticostéroïdes et immunosuppresseurs ou lorsqu'ils sont contre-indiqués.</p> <p>4- Recommandées pour traiter les maladies bulleuses auto-immunes [Perez <i>et al.</i>, 2017]</p> <p>5- Recommandées pour traiter les maladies bulleuses auto-immunes (pemphigoïde des muqueuses) qui sont réfractaires aux traitements standards et pour traiter les formes sévères de pemphigoïde bulleuse. Les IgIV doivent être utilisées en seconde ligne de traitement en association avec des stéroïdes et des immunosuppresseurs. Les IgIV ne sont pas recommandées en 1<sup>re</sup> intention sauf si les traitements immunosuppresseurs sont contre-indiqués [Enk <i>et al.</i>, 2016].</p> <p>6- Considérées comme traitement adjuvant chez les personnes avec une forme très sévère de pemphigoïde bulleuse, dont l'état nécessite un contrôle rapide de la maladie ou pour lesquelles les traitements standards sont un échec ou sont contre-indiqués [Venning <i>et al.</i>, 2012].</p> | comprend la pemphigoïde bulleuse, la pemphigoïde des muqueuses, la pemphigoïde gestationnelle et la pemphigoïde paranéoplasique. |  | <p>à un traitement immunomodulateur.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement avec des IgIV doit souvent être répété en cas d'atteinte oculaire ou en présence d'une sténose de la sphère digestive ou ORL pour traiter la pemphigoïde des muqueuses</li> <li>Les conditions d'usage des IgIV pour traiter les 3 sous-types de pemphigoïdes (pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde des muqueuses, et pemphigoïde gestationnelle) sont similaires.</li> </ul> |
| Diminution statistiquement significative du nombre moyen de rechutes et de la fréquence des rechutes (avant le traitement aux Ig ou immunosuppresseur) | Faible           |   |  |  |  |
| Augmentation statistiquement significative du nombre moyen de rémissions (avant le traitement aux Ig ou immunosuppresseur)                             | Faible           |   |  |  |  |
| Augmentation statistiquement significative de la qualité de vie (avant le traitement aux Ig ou immunosuppresseur)                                      | Faible           |   |  |  |  |
| Diminution statistiquement significative du dosage et de la durée du traitement concomitant aux prednisonnes (avant le traitement aux Ig)              | Faible           |   |  |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le taux d'anticorps anti-BP Ag1 (avant le traitement aux Ig)                                | Faible           |   |  |  |  |
| Diminution statistiquement significative de la durée du traitement avant le contrôle de la maladie (immunosuppresseur)                                 | Faible           |   |  |  |  |

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique   |                  |   | Données contextuelles et perspective des cliniciens   |  |   |
|---|------------------|---|---|--|---|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)   | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC   | Caractéristiques principales de la maladie  | Données médico-administratives (2017-2018) | Commentaires des membres du comité consultatif  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant la meilleure acuité visuelle corrigée (avant le traitement aux Ig)                     | Faible           |   |   |  |   |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le stade moyen des yeux selon la classification de Foster (avant le traitement aux Ig) | Faible           |   |   |  |   |
| Diminution statistiquement significative du nombre de conjonctivites (immunosuppresseur)  | Faible           |   |   |  |   |
| 5- Épidermolyse bulleuse acquise  |                  |   |   |  |   |
| Aucune conclusion ne peut être tirée compte tenu du manque de données probantes.  | Insuffisant      | <p><b>Recommandé :</b></p> <p>1- Recommandées pour traiter l'épidermolyse bulleuse acquise en association avec des corticostéroïdes et/ou des traitements immunosuppresseurs. Les IgIV ne sont pas recommandées en monothérapie, mais peuvent être justifiées dans certains cas quand les autres traitements sont inefficaces ou contre-indiqués.</p> <p>2- Recommandées chez les personnes atteintes d'une épidermolyse bulleuse acquise dont les traitements conventionnels (corticostéroïdes, échanges plasmatiques ou immunosuppresseur) ont été un échec ou sont contre-indiqués.</p> <p>3- Recommandées pour traiter la forme sévère et persistante d'épidermolyse bulleuse acquise réfractaire aux thérapies immunosuppresseuses conventionnelles.</p> | Maladie auto-immune acquise rare, qui se caractérise par des bulles chroniques sous-épidermiques. Le diagnostic est établi après une biopsie cutanée et des tests d'immunofluorescence. | Non disponible                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent que les IgIV sont utilisées dans de rares cas, lorsque les autres traitements n'ont pas fonctionné.</li> <li>Les IgIV sont souvent utilisées en combinaison avec d'autres traitements.</li> <li>L'épidermolyse bulleuse acquise, comme toutes les maladies bulleuses auto-immunes, est une maladie auto-immune, expliquant ainsi le bénéfice potentiel des IgIV dans le traitement de cette pathologie.</li> <li>Les membres du comité s'accordent sur le fait que les données sont insuffisantes. Toutefois, les IgIV peuvent être considérées en cas d'une forme sévère d'épidermolyse bulleuse acquise et d'échec,</li> </ul> |

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique                              |                  |   | Données contextuelles et perspective des cliniciens   |  |   |
|--|------------------|---|---|--|---|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)                                      | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011];<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC  | Caractéristiques principales de la maladie  | Données médico-administratives (2017-2018) | Commentaires des membres du comité consultatif  |
|  |                  |   |   |  | contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.   |
| <b>6- Dermatite herpétiforme</b>   |                  |   |   |  |   |
| Aucune conclusion ne peut être tirée compte tenu du manque de données probantes. | Insuffisant      | <b>Recommandé :</b><br>1- Absence de recommandation<br>2- Absence de recommandation<br>3- Absence de recommandation   | La dermatite herpétiforme est une maladie auto-immune qui conduit à une éruption cutanée prurigineuse papulo-vésiculeuse chronique. Cette dermatite est généralement associée à la maladie cœliaque et elle se caractérise par des épisodes de prurit intense, des lésions urticariennes érythémateuses, des papules, des vésicules, des bulles en général distribuées de manière symétrique sur les faces des extenseurs (coudes, genoux ou fesses). Le diagnostic est confirmé par des études histopathologiques et d'immunofluorescence. | Non disponible                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les IgIV sont utilisées comme 3e ou 4e ligne de traitement pour traiter les formes sévères de la maladie qui n'ont répondu à aucune autre option thérapeutique.</li> <li>Les IgIV peuvent être considérées en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.</li> </ul> |
| <b>7- Dermatose bulleuse à IgA linéaire</b>                                      |                  |   |   |  |   |
| Aucune conclusion ne peut être tirée compte tenu du manque de données probantes. | Insuffisant      | <b>Recommandé :</b><br>1- Recommandées pour traiter la dermatose bulleuse à IgA linéaire en association avec des corticostéroïdes et/ou des traitements immunosuppresseurs. Les IgIV ne sont pas recommandées en monothérapie, mais peuvent être justifiées dans certains cas quand les autres traitements sont inefficaces ou contre-indiqués. | La dermatose bulleuse à IgA linéaire est une dermatose auto-immune sous-épidermique caractérisée par des dépôts linéaires d'IgA à la jonction dermoépidermique. Chez l'adulte, elle se  | Non disponible                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les IgIV sont utilisées pour traiter les formes sévères de la maladie qui sont réfractaires aux autres options thérapeutiques.</li> <li>Les IgIV sont souvent utilisées en 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> ligne de traitement.</li> </ul>  |



| Données scientifiques et de bonne pratique clinique   |                  |  | Données contextuelles et perspective des cliniciens   |  |   |
|---|------------------|--|---|--|---|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)   | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC  | Caractéristiques principales de la maladie  | Données médico-administratives (2017-2018) | Commentaires des membres du comité consultatif  |
|   |                  | 2- Recommandées chez les personnes atteintes de dermatose bulleuse à IgA linéaire dont les traitements conventionnels (corticostéroïdes, échanges plasmatiques ou immunosuppresseur) ont été un échec ou sont contre-indiqués.<br>3- Absence de recommandation   | présente souvent comme une dermatite herpétiforme ou une pemphigoïde bulleuse, fréquemment secondaire à la prise d'un médicament. Chez l'enfant, elle est le plus souvent primaire et caractérisée cliniquement par des vésicules ou des bulles disposées en rosette. |  |   |
| <b>8- Sclérodème</b>  |                  |  |   |  |   |
| Aucune conclusion ne peut être tirée compte tenu du manque de données probantes.  | Insuffisant      | <b>Absence de recommandation dans les GPC retenus :</b><br>1- Absence de recommandation<br>2- Absence de recommandation<br>3- Absence de recommandation  | Pathologie dermatologique rare de cause inconnue, qui se caractérise par un œdème scléreux du cou et des épaules, pouvant s'étendre au reste du tronc et des membres, mais épargnant les extrémités.  | Non disponible                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent qu'il est approprié de recommander les IgIV en option de traitement chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie et/ou en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.</li> </ul> |
| <b>9- Scléromyxœdème</b>  |                  |  |   |  |   |
| Diminution statistiquement significative de la sévérité du scléromyxœdème selon l'échelle de Rodan modifiée pour le scléromyxœdème (aucun traitement avec des Ig) | Modéré           | <b>Recommandé ou considéré :</b><br>1- Considérées pour traiter les formes sévères de scléromyxœdème quand les autres thérapies sont inefficaces ou contre-indiquées.<br>2- Absence de recommandation<br>3- Recommandées chez les personnes atteintes d'une forme sévère ou modérée de scléromyxœdème qui ne répondent pas aux stéroïdes ou aux autres agents immunosuppresseurs et pour lesquelles ces traitements sont contre-indiqués. Les IgIV | Le scléromyxœdème ou la mucinose papuloscléreuse ou lichen myxœdémateux est une maladie rare qui se caractérise par une accumulation de mucine dans le derme, mais aussi dans les viscères, chez certaines personnes présentant une gammopathie                       | Non disponible                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent qu'il est approprié de recommander les IgIV en option de traitement selon les mêmes conditions d'usage que celles établies pour le sclérodème.</li> </ul>  |
| Amélioration de la flexibilité, de l'adoucissement et de la condition globale de la peau (aucun traitement avec des Ig)   | Faible           |  |   |  |   |

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique  |                  |   | Données contextuelles et perspective des cliniciens  |  |  |
|--|------------------|---|--|--|--|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)  | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC   | Caractéristiques principales de la maladie   | Données médico-administratives (2017-2018) | Commentaires des membres du comité consultatif   |
| Diminution statistiquement significative de la proportion de lymphocytes T CD8 <sup>+</sup> (Tc17 et CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> ) (aucun traitement avec des Ig)  | Faible           | sont recommandées en 1 <sup>re</sup> intention lors d'atteinte systémique du scléromyxœdème.<br>4- Recommandées pour traiter les formes sévères de scléromyxœdème qui ne répondent pas aux agents immunosuppresseurs ou pour lesquelles ils sont contre-indiqués [Enk <i>et al.</i> , 2016].  | monoclonale bénigne. Les premières manifestations cutanées sont des papules blanchâtres ou jaunâtres, puis l'infiltration devient plus importante, rendant la peau plus épaisse, jusqu'à une forme de myxœdème thyroïdien, sans problème thyroïdien associé. |  |  |
| Aucune différence statistiquement significative selon l'évaluation globale du médecin, le niveau de douleur et sur l'indice d'incapacité (aucun traitement avec des Ig)  | Faible           | 5- Recommandées pour les personnes atteintes de scléromyxœdème qui présentent une détérioration rapide des symptômes cutanés, un syndrome dermatoneurologique ou pour qui le pronostic vital est engagé en raison d'une défaillance des organes.[Knobler <i>et al.</i> , 2017]  |  |  |  |
| <b>10- Xanthogranulome nécrobiotique</b>   |                  |   |  |  |  |
| Aucune réponse statistiquement significative concernant la réponse au traitement (autres options thérapeutiques comprenant un traitement antimalaria, la triamcinolone intralésionnelle, une chirurgie, une chimiothérapie, la lénalidomide ou la thalidomide) | Faible           | <b>Absence de recommandation dans les GPC retenus :</b><br>1- Absence de recommandation<br>2- Absence de recommandation<br>3- Absence de recommandation   | Histiocytose non langerhansienne très rare qui se manifeste cliniquement par des nodules ou des plaques infiltrées jaunâtres, qui s'associent dans la majorité des cas dans une gammapathie monoclonale bénigne ou un myélome.                               | Non disponible                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent qu'il est approprié de recommander les IgIV en option de traitement selon les mêmes conditions d'usage que celles établies pour le scléromyxœdème.</li> </ul>   |
| <b>11- Pyoderma gangrenosum</b>  |                  |   |  |  |  |
| Aucune réponse statistiquement significative concernant la rémission complète ou l'amélioration des paramètres cliniques de la maladie. (autres options thérapeutiques)  | Faible           | <b>Recommandé et considéré :</b><br>1- Considérées chez certaines personnes avec un pyoderma gangrenosum significatif, diagnostiqué par un dermatologue, quand autres thérapies étaient inefficaces ou contre-indiquées.<br>2- Considérées chez certaines personnes atteintes de pyoderma gangrenosum sévère qui n'ont pas répondu à d'autres thérapies, et particulièrement quand un organe vital est menacé ou lorsque les immunosuppresseurs | Maladie de cause inconnue qui se caractérise au départ par des petites papules érythémateuses inflammées, qui se transforment en lésions ouvertes puis en ulcères. Ces ulcères peuvent s'étendre rapidement et   | Non disponible                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement avec des IgIV est répété généralement toutes les 4 semaines pour la forme sévère du pyoderma gangrenosum et très rarement toutes les 2 semaines au début du traitement.</li> <li>La dose d'IgIV peut être diminuée ou répétée au besoin.</li> </ul> |

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique   |                  |   | Données contextuelles et perspective des cliniciens  |  |   |
|---|------------------|---|--|--|---|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)   | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC   | Caractéristiques principales de la maladie   | Données médico-administratives (2017-2018) | Commentaires des membres du comité consultatif  |
|   |                  | <p>sont inappropriés.</p> <p>3- Recommandées pour traiter un pyoderma gangrenosum sévère quand les immunosuppresseurs ou les médicaments biologiques sont inefficaces ou inappropriés dû à des effets indésirables inacceptables.</p> <p>4- Considérées comme option de traitement pour traiter un pyoderma gangrenosum sévère et réfractaire [Enk <i>et al.</i>, 2016].</p>  | développer une base nécrotique tuméfiée avec un bord surélevé foncé ou violacé.  |  |   |
| <b>12- Dermatite atopique / Eczéma</b>  |                  |   |  |  |   |
| Aucune différence statistiquement significative concernant la numération des éosinophiles (Immunosuppresseurs ou placebo ou aucun traitement) | Faible           | <p><b>Recommandé et considéré :</b></p> <p>1- Considérées chez les personnes atteintes de dermatite atopique qui ont une des formes les plus sévères d'eczéma, une immunodéficience sous-jacente, une contre-indication aux traitements standards par immunosuppresseurs et/ou avec des infections récurrentes pouvant engager le pronostic vital.</p> <p>2- Non recommandé</p> <p>3- Aucune preuve d'un avantage des IgIV pour traiter la dermatite atopique</p> <p>4- L'utilisation des IgIV chez les personnes atteintes de dermatite atopique sévère peut être une option de remplacement des traitements systémiques associés à de nombreux effets indésirables, particulièrement chez les enfants qui ont des infections récurrentes [Perez <i>et al.</i>, 2017].</p> <p>5- Considéré chez les personnes avec une forme sévère de dermatite atopique [Enk <i>et al.</i>, 2016].</p> <p>6- Considérées chez les enfants atteints de dermatite atopique sévère comme traitement de dernier recours [Wollenberg <i>et al.</i>, 2018].</p> <p>7- Non recommandé [Schneider <i>et al.</i>, 2013]</p> <p>8- Preuve insuffisante pour recommander les IgIV pour traiter une dermatite atopique</p> | La dermatite atopique ou eczéma se caractérise par des éruptions cutanées de couleur rouge, sèches, associées à des fissures et des démangeaisons. C'est une maladie chronique associée à une inflammation de la peau qui affecte environ 15-30 % des enfants et 2-10 % des adultes. | Non disponible.                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité se sont accordés pour ne pas recommander l'usage des IgIV pour traiter la dermatite atopique, en raison de la présence de nombreuses autres options thérapeutiques efficaces et de la prévalence élevée de la dermatite atopique dans la population générale.</li> </ul> |
| Différence statistiquement significative concernant le pourcentage d'éosinophiles dans le sang (avant le traitement aux Ig)                   | Faible           |   |  |  |   |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le taux d'IgE (immunosuppresseurs ou placebo ou aucun traitement par Ig)           | Faible           |   |  |  |   |
| Diminution statistiquement significative du taux d'IgE (avant le traitement aux Ig)   | Faible           |   |  |  |   |
| Aucune différence statistiquement significative concernant l'index du SCORAD (placebo ou aucun traitement par Ig)                             | Faible           |   |  |  |   |

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique   |                  |   | Données contextuelles et perspective des cliniciens   |  |   |
|---|------------------|---|---|--|---|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)   | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC   | Caractéristiques principales de la maladie  | Données médico-administratives (2017-2018) | Commentaires des membres du comité consultatif  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant le score de la sévérité de la maladie (placébo ou aucun traitement par Ig)                           | Faible           | [Sidbury <i>et al.</i> , 2014].<br>9- Non recommandé [Damiani <i>et al.</i> , 2019].  |   |  |   |
| Aucune différence statistiquement significative sur les taux de différentes cytokines (placébo ou aucun traitement par Ig)                                      | Faible           |   |   |  |   |
| Diminution statistiquement significative de la sévérité de la maladie (avant le traitement aux Ig)  | Faible           |   |   |  |   |
| <b>13- Urticaire</b>  |                  |   |   |  |   |
| Diminution statistiquement significative de l'activité de l'urticaire (avant le traitement aux Ig)  | Faible           | <b>Recommandé et considéré :</b><br>1- Considérées en dernier recours chez les personnes atteintes d'urticaire sévère quand les thérapies conventionnelles sont inefficaces ou contre-indiquées.  | Inflammation cutanée courante qui se caractérise par des plaques rouges et boursouffées, accompagnées de démangeaisons. | Non disponible                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'urticaire solaire peut être traitée dans de très rare cas avec des IgIV, lorsque la personne ne répond à aucun autre traitement.</li> <li>• Les membres du comité se sont accordés pour ne pas recommander l'usage des IgIV comme traitement de l'urticaire chronique au vu le grand nombre de personnes atteintes par cette maladie et de la présence de nombreuses autres options thérapeutiques efficaces.</li> <li>• Les IgIV peuvent être considérées en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.</li> </ul> |
| Aucune différence statistiquement significative sur la qualité de vie (avant le traitement aux Ig)  | Faible           | 2- Les preuves sont insuffisantes pour recommander les IgIV comme traitement de routine pour traiter les personnes atteintes d'urticaire.   | L'urticaire touche 20 % de la population, sous une forme aiguë ou chronique.  |  |   |
| Diminution statistiquement significative concernant l'intensité moyenne de l'urticaire solaire selon l'échelle visuelle analogique (avant le traitement aux Ig) | Faible           | 3- Absence de recommandation<br>4- Considérées en dernier recours en cas d'urticaire auto-immunologique [Enk <i>et al.</i> , 2016].<br>5- Recommandées pour les urticaires chroniques et les urticaires à pression retardée, car les IgIV peuvent présenter des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017].<br>6- Considérées dans certains cas d'urticaire spontanée chronique auto-immune [Zuberbier <i>et al.</i> , 2018].<br>7- |   |  |   |

| Données scientifiques et de bonne pratique clinique  |                  |   | Données contextuelles et perspective des cliniciens   |  |   |
|--|------------------|---|---|--|---|
| Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)  | Niveau de preuve | Recommandations des GPC<br>1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018];<br>2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]<br>3- Australie [National Blood Authority, 2018];<br>4 (et +)- autres GPC   | Caractéristiques principales de la maladie  | Données médico-administratives (2017-2018) | Commentaires des membres du comité consultatif  |
| <b>14- Myxoédème pré tibial</b>  |                  |   |   |  |   |
| Aucune différence statistiquement significative concernant la réponse au traitement (rituximab)                                  | Faible           | <b>Absence de recommandation dans les GPC retenus</b><br>1- Absence de recommandation<br>2- Absence de recommandation<br>3- Absence de recommandation   | Dermatose infiltrante associée à une complication rare de la maladie de Basedow. Se caractérise par une induration de la peau cireuse, décolorée, classiquement décrite comme une peau d'orange.              | Non disponible                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent qu'il est approprié de recommander les IgIV en option de traitement selon les mêmes conditions d'usage établies que celles pour le scléroédème, le scléromyxoédème, le xanthogranulome nécrobiotique et le pyoderma gangrenosum.</li> </ul>                                  |
| Aucune différence statistiquement significative concernant la disparition ou l'amélioration des signes cutanés (corticostéroïde) | Faible           |   |   |  |   |
| Diminution statistiquement significative concernant l'épaisseur du derme pré tibial total ou profond (corticostéroïde)           | Faible           |   |   |  |   |
| <b>15- Vasculopathie livédoïde</b>   |                  |   |   |  |   |
| Diminution statistiquement significative du score clinique de la maladie (avant traitement aux Ig)                               | Faible           | <b>Recommandé et considéré :</b><br>1- Considérées dans des circonstances exceptionnelles quand les personnes ne répondent pas aux thérapies standards de 1 <sup>re</sup> intention.<br>2- Absence de recommandation<br>3- Absence de recommandation<br>4- Considérées en dernier recours [Enk <i>et al.</i> , 2016]. | Dermatose chronique qui évolue par poussées et qui se caractérise par des microthromboses des vaisseaux du derme, des lésions d'ischémie cutanée et des ulcérations très douloureuses des membres inférieurs. | Non disponible                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent qu'il est approprié de recommander l'usage des IgIV en option de traitement selon les mêmes conditions d'usage que celles établies pour le scléroédème, le scléromyxoédème, le xanthogranulome nécrobiotique, le pyoderma gangrenosum et le myxoédème pré tibial.</li> </ul> |

Selon les monographies des IgIV, Santé-Canada n'a pas homologué l'usage des IgIV pour traiter une maladie dermatologique.

# DISCUSSION

## Bilan des principaux constats

Les données extraites de la littérature scientifique sur l'efficacité des Ig et qui ont servi à formuler des recommandations sur leur usage optimal en dermatologie portent exclusivement sur les IgIV. Les résultats de revues systématiques permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé de modéré à faible, que les IgIV sont efficaces pour traiter deux indications dermatologiques à l'étude sur les 15 retenues, soit le pemphigus et le scléromyxœdème [INESSS, 2020b]. De plus, l'ensemble des guides de pratique clinique retenus recommandent l'usage des IgIV pour traiter ces trois maladies dermatologiques. Toutefois, les IgIV ne sont pas homologuées par Santé Canada, et cela pour aucune des indications dermatologiques à l'étude.

Les revues systématiques de la littérature indiquent, avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgIV sont efficaces pour traiter six des indications dermatologiques à l'étude sur quatorze [INESSS, 2020b]. En outre, les recommandations des guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens sur ces indications concordent et permettent de conclure que l'usage des IgIV est recommandé pour traiter la pemphigoïde et que l'usage des IgIV en option de traitement est recommandé dans trois indications, soit le xanthogranulome nécrobiotique, le myxœdème pré tibial et la vasculopathie livédoïde. Toutefois, compte tenu du très grand nombre de personnes atteintes de dermatite atopique et d'urticaire dans la population générale et l'existence de nombreuses autres thérapies disponibles pour traiter ces inflammations de la peau et dont l'efficacité a été largement prouvée, la perspective des cliniciens indique de ne pas recommander l'usage des IgIV pour les deux indications de dermatite atopique et d'urticaire. Néanmoins, selon la perspective des cliniciens, l'usage des IgIV pourrait être considéré en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques pour traiter l'urticaire.

Selon un niveau de preuve jugé de modéré à faible, les données de la revue systématique pour une indication, soit le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, ne mettent en évidence aucune différence significative relativement à l'efficacité du traitement, entre les IgIV combinées à un traitement dont l'efficacité est déjà reconnue comparativement à uniquement ce traitement seul [INESSS, 2020b]. Par ailleurs, les recommandations des guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens concernant le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique indiquent que la prise en charge de cette pathologie peut être extrêmement variable. Selon la perspective des cliniciens, l'usage des IgIV n'est pas recommandé en première intention, toutefois les IgIV pourraient être considérées en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.

Selon un niveau de preuve jugé faible, les données de la revue systématique pour la dermatomyosite ne mettent en évidence aucune différence significative relativement à l'efficacité entre les IgIV et d'autres options thérapeutiques [INESSS, 2021]. Par ailleurs, les recommandations des guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens

concernant le traitement d'une dermatomyosite indiquent que l'usage des IgIV est recommandé en option de traitement et en association avec des traitements immunosuppresseurs, en cas d'échec des traitements de première intention ou pour réduire les doses chroniques élevées de corticostéroïdes.

Enfin, cinq des 15 indications dermatologiques pour lesquelles une revue systématique de la littérature a été élaborée présentent un niveau de preuve insuffisant pour tirer des conclusions concernant l'efficacité des IgIV pour traiter ces pathologies dermatologiques [INESSS, 2020b]. Ce constat s'explique notamment par le fait que la plupart de ces indications sont très rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'un ECRA qui compterait un nombre suffisant de participants ou, le cas échéant, par l'hétérogénéité des résultats issus d'études de petite taille. Toutefois, l'analyse de l'ensemble des données disponibles permet une lecture différenciée pour trois de ces indications.

- Concernant 1 indication, soit le pyoderma gangrenosum, la triangulation des données scientifiques, des recommandations de bonne pratique clinique et de la perspective des cliniciens indiquent un effet clinique bénéfique de l'usage des IgIV comme option de traitement, compte tenu de la gravité de la maladie et du peu d'options de traitement disponibles dans cette situation.
- Concernant 1 indication, soit le sclérodème, seule la perspective des cliniciens permet d'envisager l'usage des IgIV en option de traitement.
- Concernant 1 indication, soit la dermatite herpétiforme, la perspective des cliniciens et l'absence d'un mécanisme immunitaire sous-jacent clair amènent à conclure que cet usage des IgIV n'est pas recommandé. Toutefois, selon la perspective des cliniciens, l'usage des IgIV pourrait être considéré en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.

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

Après triangulation, les données scientifiques, les bonnes pratiques cliniques et la perspective des cliniciens concordent et permettent de recommander une dose d'IgIV de 2 g/kg de poids corporel, administrée durant une période de 2 à 5 jours consécutifs chez les adultes, et une dose d'IgIV comprise entre 0,2 et 2 g/kg administrée durant une période de 1 à 5 jours consécutifs chez les enfants. Les IgIV prescrites à une dose supérieure à 1 g/kg doivent être administrées sur plusieurs jours en ne dépassant pas 1 g/kg/jour. La dose d'IgIV peut être ajustée ou répétée en fonction de la réponse clinique individuelle.

## **Implications pour le système de santé et implications pour la recherche**

Le présent projet a permis de formuler des recommandations cliniques centrées sur le repérage d'indications dermatologiques dans lesquelles l'administration des IgIV est appropriée. Toutefois, comme il a été souligné précédemment, le niveau de preuve associé actuellement aux données probantes sur l'efficacité des IgIV dans la plupart des indications, jugé faible ou insuffisant, ne permet pas de conclure sur celle-ci. Ainsi, les résultats de futurs ECRA multicentriques pourraient entraîner la modification des recommandations d'usage des IgIV pour plusieurs indications.

## **Forces et limites de l'évaluation**

Une des forces principales de ce rapport est qu'il repose sur une méthode rigoureuse et transparente ainsi que sur des sources de données nombreuses et diversifiées. Les données scientifiques comprennent un total de 15 revues systématiques, élaborées à partir d'une recherche exhaustive de la littérature scientifique, d'une évaluation de la qualité de chaque document retenu ainsi que d'une synthèse et d'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 de la perspective des cliniciens 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, leur efficacité dans 12 des 15 indications analysées est associée à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant à partir des études primaires publiées. Concernant une bonne proportion des indications dans lesquelles leur efficacité est associée à un niveau de preuve faible, seules des études de cohortes rétrospectives isolées et des études quasi expérimentales comparatives avant-après, portant sur un faible nombre de participants, étaient disponibles. Ainsi, il est difficile d'en généraliser les résultats avec confiance et de les appliquer à toutes les personnes atteintes de la pathologie couverte par l'indication étudiée. Concernant les autres indications auxquelles l'efficacité des IgIV est associée à un niveau de preuve faible, quelques ECRA et ECRNA rapportent des données sur le sujet, mais leur qualité méthodologique est généralement faible et ils comportent un risque de biais important. Concernant les indications dans lesquelles l'efficacité des IgIV est associée à un niveau de preuve insuffisant, aucune étude primaire n'était généralement disponible pour évaluer l'efficacité des IgIV. Ainsi, ces 12 indications, dans lesquelles l'efficacité des IgIV est associée à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant, les recommandations des guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens ont constitué une source de données qui a eu un poids plus important que pour les autres indications dans l'élaboration des recommandations.



## RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Les recommandations cliniques de l'INESSS sur l'usage optimal des IgIV en dermatologie 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 – dermatologie, immunologie, hématologie-médecine transfusionnelle et sciences infirmières. 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 dermatologues, aux dermatologues pédiatres et aux autres spécialistes qui prescrivent ou administrent un traitement avec des IgIV pour certaines indications dermatologiques. L'argumentaire scientifique, contextuel et expérientiel qui a conduit aux recommandations cliniques est présenté au tableau 3, dans la section qui porte sur les résultats.

| <b>Indications pour lesquelles les IgIV sont recommandées et conditions d'usage</b>  |
|--|
| <b>Pemphigus</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• L'usage des IgIV est recommandé chez les personnes avec une forme sévère de pemphigus afin d'obtenir une rémission rapide de la maladie.</li><li>• L'usage des IgIV est recommandé en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.</li></ul>  |
| <b>Groupe des pemphigoïdes : pemphigoïde des muqueuses, pemphigoïde bulleuse et pemphigoïde gestationnelle</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• L'usage des IgIV est recommandé chez les personnes avec une forme sévère de pemphigoïde ou qui présentent une évolution rapide de la maladie afin d'obtenir une rémission rapide.</li><li>• L'usage des IgIV est recommandé en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.</li></ul> |

| <b>Indications pour lesquelles les IgIV sont envisageables en option de traitement et conditions d'usage</b>  |
|---|
| <b>Dermatomyosite (y inclus la forme juvénile)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement, toujours en association avec des traitements immunosuppresseurs.</li><li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en cas d'échec des traitements de première intention ou pour réduire les doses chroniques élevées de corticostéroïdes.</li></ul> <p><i>Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts, pour les personnes atteintes de dermatomyosite, 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> |

| <b>Indications pour lesquelles les IgIV sont envisageables en option de traitement et conditions d'usage</b>  |
|---|
| <p><b>Sclérœdème</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie.</li> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.</li> </ul>                    |
| <p><b>Scléromyxœdème</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie.</li> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.</li> </ul>                |
| <p><b>Xanthogranulome nécrobiotique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie.</li> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.</li> </ul> |
| <p><b>Pyoderma gangrenosum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie.</li> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en cas d'échec contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.</li> </ul>           |
| <p><b>Myxœdème pré tibial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie.</li> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.</li> </ul>           |
| <p><b>Vasculopathie livédoïde</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie.</li> <li>• L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.</li> </ul>       |

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

- Épidermolyse bulleuse acquise

*Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent être considérées pour traiter la forme sévère de la maladie et en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.*

- Dermatose bulleuse à IgA linéaire

*Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent être considérées pour traiter la forme sévère de la maladie et en cas d'échec, contre-indication ou 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

- Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique

*Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent être considérées en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à toutes les autres options thérapeutiques.*

- Dermatite herpétiforme

*Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent être considérées en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à toutes les autres options thérapeutiques.*

- Urticaire

*Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent être considérées en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à toutes les autres options thérapeutiques.*

- Dermatite atopique ou eczéma

### 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 de la personne à traiter devra avoir été obtenu et inscrit à son dossier médical;
- ✓ le poids idéal de la personne à traiter devrait être calculé;
- ✓ le groupe sanguin de la personne à traiter devrait être déterminé, s'il n'est pas déjà présent dans son dossier.

- Après l'amorce du traitement 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 selon l'état clinique de la personne traitée ou après 3 à 6 mois suivant l'initiation d'un traitement à long terme, puis tous les 6 ou 12 mois selon l'indication traitée.

- Si aucun bénéfice n'est observé concernant l'état clinique de la personne traitée lors de la réévaluation médicale, le traitement devrait être ajusté ou arrêté, et un autre traitement envisagé.

### Dose et fréquence d'administration des IgIV

- L'utilisation du poids idéal devrait être envisagée pour le calcul des doses chez un adulte cliniquement obèse.
- Dans le cas d'un traitement avec des IgIV, la dose recommandée est de 2 g/kg administrée durant 2 à 5 jours chez l'adulte et de 0,2 à 2 /kg administrée durant 1 à 5 jours chez l'enfant. Les IgIV prescrites à une dose supérieure à 1 g/kg doivent être administrées sur plusieurs jours en ne dépassant pas 1 g/kg/jour. La dose peut être ajustée ou répétée en fonction de la réponse clinique individuelle.

### Réactions transfusionnelles liées aux IgIV

- Les réactions transfusionnelles les plus fréquemment observées à la suite de l'administration d'IgIV, lesquelles sont généralement non graves, sont les suivantes : céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal, douleur atypique, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle (liste non exhaustive).
- Des réactions transfusionnelles graves, lesquelles sont rares, ont toutefois été rapportées, soit les suivantes : réaction immédiate de type anaphylactique, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI<sup>1</sup>), œdème pulmonaire aigu post-transfusionnel (TACO<sup>2</sup>) ou insuffisance rénale aiguë (liste non exhaustive).
- Les réactions transfusionnelles graves et non graves (en particulier celles entraînant un changement de la dose, de la fréquence, du type d'IgIV administrées ou qui justifient l'arrêt du traitement) doivent être déclarées à la banque de sang à l'aide du formulaire AH-520.

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

<sup>2</sup> TACO est l'acronyme du terme anglais transfusion-associated circulatory overload.

### Précautions principales associées à l'usage des IgIV

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

### Contre-indications relatives des IgIV

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

## CONCLUSION

Le présent projet avait pour objectif de formuler des recommandations sur l'usage optimal, au Québec, des IgIV dans quinze indications dermatologiques, 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 repose sur la triangulation de données scientifiques, contextuelles ainsi que la perspective des cliniciens, lesquelles servent à établir 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 dans 15 indications dermatologiques ont été évaluées. Puisque les données disponibles concernent exclusivement les IgIV en dermatologie, l'INESSS a élaboré un guide d'usage optimal qui porte spécifiquement sur les IgIV.

Seules des données probantes sur l'efficacité des IgIV dans une minorité d'indications étaient disponibles. Selon ce qu'indiquent les données scientifiques repérées, l'efficacité des IgIV dans la majorité des indications, soit 12 sur 15, est associée à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant. Ce constat s'explique, notamment, par le fait que ces indications sont rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'un ECRA qui porterait sur un nombre suffisant de participants. Ainsi, les recommandations des guides de pratique clinique et l'avis des experts du comité consultatif sur ces onze indications ont eu un poids plus important que pour les autres indications dans l'élaboration des recommandations cliniques.

La triangulation des données scientifiques, contextuelles ainsi que la perspective des cliniciens a permis d'arriver aux conclusions suivantes :

- L'INESSS recommande l'usage des IgIV pour traiter, dans des conditions spécifiques les deux indications suivantes : le pemphigus et la pemphigoïde.
- L'INESSS recommande que l'usage des IgIV soit envisageable en option de traitement, en traitement de deuxième intention ou dans des situations particulières, pour les sept indications suivantes : la dermatomyosite, le scléroœdème, le scléromyxœdème, le xanthogranulome nécrobiotique, le pyoderma gangrenosum, le myxœdème pré tibial et la vasculopathie livédoïde.
- L'INESSS ne recommande pas l'usage des IgIV pour les quatre indications suivantes : le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite herpétiforme, la dermatite atopique ou eczéma et l'urticaire.
- En raison de l'insuffisance des données sur l'épidermolyse bulleuse acquise et la dermatose bulleuse à IgA linéaire, l'INESSS n'a pas été en mesure de formuler de recommandation sur ces deux indications, mais suggère des échanges entre médecins experts en vue d'obtenir un consensus au regard de la prescription d'IgIV, au cas par cas, dans ces indications.
- L'usage des IgIV peut être associé à des réactions transfusionnelles habituellement non graves. Des réactions transfusionnelles graves, lesquelles sont rares, ont toutefois été rapportées.

## RÉFÉRENCES

- Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(2):329-40.
- Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol* 2016;174(6):1194-227.
- Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, Hansel K, Cusano F, Cusano F, "Skin Allergy" Group of SDeMaST, et al. Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis—Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatol Ther* 2019;32(6):e13121.
- Daoud YJ et Amin KG. Comparison of cost of immune globulin intravenous therapy to conventional immunosuppressive therapy in treating patients with autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Int Immunopharmacol* 2006;6(4):600-6.
- de Souza FHC, de Araujo DB, Vilela VS, Bezerra MC, Simoes RS, Bernardo WM, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. *Adv Rheumatol* 2019;59(1):6.
- Denzin NK et Lincoln YS. *Handbook of qualitative research*. 2<sup>e</sup> éd. Thousand Oaks, CA : Sage; 2000.
- Department of Health. *Clinical guidelines for immunoglobulin use: Second edition update*. Londres, Angleterre : Department of Health; 2011. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>.
- Enk AH, Hadaschik EN, Eming R, Fierlbeck G, French LE, Girolomoni G, et al. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(10):1657-69.
- Evanovitch D, Owens W, McLeod L, Shepherd L. The Ontario Immune Globulin Screening Pilot (IGSP) for Neurology [information publiée dans la Newsletter de l'Ontario Regional Blood Coordinating Network (ORBCoN)]. Toronto, ON : 2019. Disponible à : <http://transfusionontario.org/en/may-2019/>.
- Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82(6):603-25.
- Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1170-201.

- Héma-Québec. Le début d'un temps nouveau – Rapport annuel 2018-2019. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2019. Disponible à : [https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA-2018-2019/Hema-Quebec\\_Rapport\\_annuel\\_2018-2019.pdf](https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA-2018-2019/Hema-Quebec_Rapport_annuel_2018-2019.pdf).
- Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, et al. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *Mod Rheumatol* 2019;29(1):1-19.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal des immunoglobulines en immunologie clinique. Québec, Qc : INESSS; 2020a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/usage-optimal-des-immunoglobulines-en-immunologie-clinique.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité, innocuité et modalités d'usage des immunoglobulines en dermatologie – Rapport de revues systématiques. Rédigé par Audrey Magron et Julie Lefebvre. Québec, Qc : INESSS; 2020b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal des immunoglobulines en hématologie. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/guide-dusage-optimal-des-immunoglobulines-en-hematologie.html>.
- 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; 2017a. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS-Avis\\_lg.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS-Avis_lg.pdf).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal des immunoglobulines en neurologie. Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/guide-dusage-optimal-des-immunoglobulines-en-neurologie.html>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2017-2018. Québec, Qc : INSPQ; 2019. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2644\\_utilisation\\_immunoglobulines\\_intraveineuses.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2644_utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.pdf).

- Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, et al. European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 2: Scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(10):1581-94.
- Lamb SR et Rademaker M. Pharmacoeconomics of drug therapy for atopic dermatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(3):249-55.
- McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol* 2019;181(1):37-54.
- National Blood Authority. Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia (Version 3) [site Web]. Canberra, Australie : National Blood Authority; 2018. Disponible à : <https://www.blood.gov.au/ig-criteria>.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3S):S1-S46.
- Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project (Prairie Collaborative IG). Criteria for the clinical use of immune globulin. Edmonton, AB : Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2018. Disponible à : <https://www.ihe.ca/advanced-search/criteria-for-the-clinical-use-of-immune-globulin-1st-edition>.
- Santé Canada. Protéger l'accès des canadiens aux immunoglobulines. Rapport final du Comité d'experts sur l'approvisionnement en produits d'immunoglobuline et ses répercussions au Canada [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2018. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/programmes/comite-expert-approvisionnement-produits-immunoglobuline-repercussions-canada/protoger-access-canadiens-immunoglobulines.html>.
- Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):295-9.e1-27.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):327-49.
- Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 2012;167(6):1200-14.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema



(atopic dermatitis) in adults and children: Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(6):850-78.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-414.

# 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 déterminé 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 consultatif**

Le comité consultatif a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS sur le projet concernant l'usage optimal des immunoglobulines en immunologie afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce en fournissant 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 devra notamment :

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

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

## ANNEXE C

### Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

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

#### Qualité méthodologique 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 répondue 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**

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

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

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

| 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 cohortes ; étude cas témoin ; série temporelle interrompue avec un groupe témoin. | 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   |

## ANNEXE D

### Synthèse des données concernant les modalités d'usage des IgIV

**Tableau D-1 Synthèse des recommandations des guides de pratique clinique, des informations provenant des monographies, des données contextuelles et des perspectives des cliniciens concernant les modalités d'usage des IgIV**

| Données de bonne pratique clinique et des monographies   |                          | Données contextuelles et des perspectives des cliniciens   |
|--|--------------------------|--|
| Recommandations des GPC<br>(1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)  | Information monographies | Commentaires des membres du comité consultatif   |
| <b>Généralité</b>  |                          |  |
| 1-, 2-, 3- Non disponible  | Non disponible           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent que les complications infectieuses ne sont pas associées aux indications dermatologiques. Ainsi la phrase " <i>Les recommandations présentées dans ce guide d'usage optimal s'appliquent uniquement au diagnostic primaire des indications hématologiques abordées et ne concernent pas les complications de nature infectieuse qui peuvent y être associées.</i>" présente dans le GUO des Ig en hématologie et en immunologie, ne sera pas répété dans le GUO des Ig dermatologie.</li> </ul> |
| <b>Amorce d'un traitement par IgIV</b>   |                          |  |
| <p>1 : Le diagnostic de maladie dermatologique doit être établi par un dermatologue ou un allergologue.</p> <p>2 : Diagnostic par un neurologue, rhumatologue ou un immunologue requis pour la dermatomyosite et par un dermatologue pour le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique.</p> <p>3 : Diagnostic par neurologue, un rhumatologue ou un immunologiste pour la dermatomyosite et par un immunologue ou un dermatologue pour les maladies bulleuses auto-immunes, le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, le pyoderma gangrenosum, et le scléromyxœdème.</p> | Non disponible           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité sont en accord avec la confirmation du diagnostic par un médecin spécialiste avant l'amorce d'un traitement par IgIV.</li> <li>Il est important d'indiquer le groupe sanguin de la personne à traiter dans le dossier médical afin de déterminer le risque d'hémolyse associé à l'usage d'une forte dose d'IgIV.</li> </ul>   |



| Données de bonne pratique clinique et des monographies   |                          | Données contextuelles et des perspectives des cliniciens   |
|--|--------------------------|--|
| Recommandations des GPC<br>(1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)  | Information monographies | Commentaires des membres du comité consultatif   |
| <b>Dose et fréquence d'administration des IgIV</b>   |                          |  |
| <p><b>Dose de départ pour les IgIV :</b></p> <p>1 : Dose initiale de 2 g/kg ajustée selon le poids, divisée sur 2 à 5 jours et répétée toutes les 4 semaines pour la majorité des indications dermatologiques.</p> <p>Dose unique de 2 g/kg ajustée selon le poids ou 1 g/kg pour 3 jours consécutifs pour traiter le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique.</p> <p>2 : Pour traiter les dermatomyosites, 2 doses de 2 g/kg administrées sur plusieurs jours, répétées aux 6 semaines, puis durant la période de rechute de la maladie.</p> <p>Pour traiter les maladies bulleuses auto-immunes, la dose est recommandée à 2 g/kg sur 2 à 5 jours.</p> <p>Pour traiter le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, une dose de 2 g/kg, préférable comme dose unique ou divisée sur 3 jours consécutifs.</p> <p>3 : Dose de 2 g/kg sur 5 jours ou plus pour le scléromyxœdème ou la dermatomyosite.</p> <p>Dose de 1 à 2 g/kg divisée sur plus de 3 jours, chaque mois pour 3 mois pour traiter le pyoderma gangrenosum.</p> <p>Dose de 1,5 à 2 g/kg sur 3 à 5 jours mensuelle pour 3 mois pour l'épidermolyse bulleuse acquise.</p> <p>Dose jusqu'à 3 g/kg divisée sur 3 jours (1 g/kg/jour) ou jusqu'à 2 g/kg divisée ou en dose unique pour traiter le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermolyse toxique.</p> <p>Dose initiale de 2 g/kg pour contrôler la maladie à la dose la plus faible pour traiter la pemphigoïde muqueuse et un maximum de 3 g/kg sur une période de 4 semaines avec deux doses hebdomadaires prise en charge là où la vue est menacée.</p> <p>Dose de 2 g/kg chaque 4 semaines pour les pemphigoïdes bulleuses.</p> <p>4 : Dose totale de 3 g/kg, divisée sur 3 à 5 jours pour traiter le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique.</p> <p>Dose de 2 g/kg sur une période de 2 à 5 jours pour traiter les maladies bulleuses auto-immunes, le scléromyxœdème et l'urticaire [Enk <i>et al.</i>, 2016].</p> | Non disponible           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les membres du comité recommandent une dose de 2 g/kg sur 2 à 5 jours chez l'adulte, ajustée et répétée en fonction de la réponse clinique individuelle.</li> <li>• Les femmes enceintes atteintes d'une maladie dermatologique nécessitant un traitement aux IgIV sont extrêmement rares, ainsi les membres du comité ne pensent pas nécessaire de traiter du sujet dans le GUO des Ig en dermatologie.</li> <li>• Les membres ajoutent que la dose d'IgIV à utiliser doit toujours être ajustée selon l'efficacité clinique et non selon une réponse biologique (taux d'IgG sérique).</li> <li>• Les membres du comité ajoutent qu'il n'est pas nécessaire de renouveler le traitement d'emblée, mais selon la réponse clinique individuelle de chaque personne traitée.</li> <li>• Lors d'une consultation externe avec des informateurs clés, 2 dermatologues pédiatres ont indiqué que la dose d'IgIV recommandée chez les enfants est comprise entre 0,2 g/kg à 2 g/kg durant 1 à 5 jours. Les IgIV prescrites à une dose supérieure à 1 g/kg doivent être administrées sur plusieurs jours en ne dépassant pas 1 g/kg/jour.</li> </ul> |

| Données de bonne pratique clinique et des monographies  |                          | Données contextuelles et des perspectives des cliniciens |
|---|--------------------------|--|
| Recommandations des GPC<br>(1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)   | Information monographies | Commentaires des membres du comité consultatif           |
| <p>5 : Dose de 2 g/kg administrée sur plusieurs jours pour traiter le pemphigus vulgaire [Harman <i>et al.</i>, 2017]<br/> 6 : Dose de 2 g/kg par cycle divisée sur 4 à 5 jours [Knobler <i>et al.</i>, 2017]</p> <p><b>Dose d'entretien pour les IgIV :</b><br/> 1 : Dose de maintenance de 1 à 2 g/kg, ajustée selon le poids, divisée sur plus de 2 jours, répétée toutes les 4 semaines pour 4 et 6 cycles pour traiter le pyoderma gangrenosum.<br/> 2 : Absence de recommandation<br/> 3 : Dose de maintenance recommandée de 0,5 à 2 g/kg, répétés toutes les 4 à 6 semaines ou plus pour traiter le scléromyxœdème. Une dose maximum de 2 g/kg peut être administrée sur 4 semaines.<br/> Dose de maintenance de 0,4 à 2 g/kg en dose unique ou divisée mensuellement pour traiter le pyoderma gangrenosum.<br/> Dose de maintenance de 2 g/kg par mois pour traiter pemphigus vulgaire ou foliacé.<br/> Dose de maintenance de 0,4 à 1 g/kg toutes les 4 à 6 semaines pour traiter la dermatomyosite avec une dose totale de 1 g/kg administrée toutes les 4 semaines, pouvant être divisée aux semaines sans dépasser la dose maximum.<br/> 4 : Dose de 2 g/kg sur une période de 2 à 5 jours, répétée toutes les 4 semaines, puis l'intervalle de temps entre les traitements peut être augmenté jusqu'à une période maximum de 6 semaines pour traiter les maladies bulleuses auto-immunes, le scléromyxœdème et l'urticaire[Enk <i>et al.</i>, 2016]<br/> 5 : Dose de 2 g/kg administrée sur plusieurs jours et répétée toutes les 4 semaines pour traiter le pemphigus vulgaire [Harman <i>et al.</i>, 2017]<br/> 6 : Dose de 2 g/kg par cycle, divisée sur 4 à 5 jours et répétée toutes les 4 semaines à maximum 6 semaines [Knobler <i>et al.</i>, 2017]</p> |                          |  |

| Données de bonne pratique clinique et des monographies  |                          | Données contextuelles et des perspectives des cliniciens   |
|---|--------------------------|--|
| Recommandations des GPC<br>(1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)   | Information monographies | Commentaires des membres du comité consultatif   |
| <b>Suivi du traitement par IgIV</b>   |                          |  |
| <b>Type de professionnel effectuant le suivi :</b><br>1 : Non disponible<br>2 : Non disponible<br>3 : Le suivi doit être réalisé par un immunologue ou un dermatologue pour, le scléromyxœdème, le pyoderma gangrenosum, les maladies bulleuses, l'épidermolyse bulleuse acquise ou le pyoderma gangrenosum. Non précisé pour les autres indications.   | Non disponible           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité sont d'accord avec les éléments de suivi retenus dans le GUO en hématologie et en immunologie qui concernent le suivi du traitement. Ces éléments s'appliquent aussi au domaine de la dermatologie. Toutefois, ils indiquent important d'ajouter que la fréquence de cette évaluation devrait être déterminée selon l'état clinique de la personne traitée ou après 3 à 6 mois suivant l'initiation d'un traitement à long terme, puis tous les 6 ou 12 mois selon l'indication traitée.</li> </ul> |
| <b>Fréquence d'évaluation :</b><br>1 : L'efficacité des IgIV doit être évaluée au plus tard 6 mois après le début du traitement à long terme et au moins une fois par an par la suite pour toutes les maladies bulleuses auto-immunes, le scléromyxœdème, la dermatite atopique, l'urticaire ou vasculopathie livédoïde.<br>2 : L'évaluation du traitement doit être conduite annuellement pour les maladies bulleuses auto-immunes. L'efficacité des IgIV pour traiter l'épidermolyse bulleuse acquise doit être évaluée au plus tard 6 mois après le début du traitement et 1 fois par an par la suite. L'évaluation du traitement doit être conduite tous les ans pour la dermatose bulleuse à IgA linéaire.<br>3 : Pour le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, une évaluation clinique de la maladie un mois après le traitement par IgIV peut être réalisée. La réponse au traitement doit être démontrée lors de l'examen initial à 6 mois et l'amélioration des symptômes doit être démontrée pour poursuivre les IgIV comme traitement des maladies bulleuses auto-immunes ou du scléromyxœdème. L'évaluation de l'efficacité des IgIV pour traiter le pyoderma gangrenosum. Les IgIV doivent être utilisées pendant 4 mois avant de déterminer de l'efficacité du traitement pour traiter l'épidermolyse bulleuse acquise, puis tous les 6 mois. L'efficacité des IgIV doit être réalisée après 3 mois de traitement, puis tous les 6 mois en cas de traitement de maintenance pour le pyoderma gangrenosum.<br>4 : Une évaluation du traitement doit être réalisée après 3 cycles. Les patients doivent être réévalués chaque mois par un examen complet de peau, puis à des intervalles de temps de | Non disponible           |  |

| Données de bonne pratique clinique et des monographies  |                          | Données contextuelles et des perspectives des cliniciens |
|---|--------------------------|--|
| Recommandations des GPC<br>(1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)   | Information monographies | Commentaires des membres du comité consultatif           |
| <p>plus de 4 semaines quand le scléromyxœdème est stabilisé [Knobler <i>et al.</i>, 2017].</p> <p>5 : Mesure du contrôle de l'urticaire à chaque visite et la nécessité du traitement doit être réévalué la nécessité tous les 3 à 6 mois, car la sévérité de l'urticaire et une rémission spontanée [Zuberbier <i>et al.</i>, 2018]</p>  |                          |  |
| <p><b>Critères d'évaluation :</b></p> <p>1 : La réponse au traitement doit être documentée selon des mesures objectives d'efficacité établies au début du traitement pour toutes les maladies dermatologiques.</p> <p>2 : Non disponible pour le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique.</p> <p>Les paramètres de réduction de la récurrence de la maladie ou de rechute, la diminution de la dose administrée ou l'arrêt des traitements concomitants, l'amélioration de la qualité de vie, la guérison des cloques et du prurit peuvent être utilisés pour évaluer de l'efficacité du traitement pour les maladies bulleuses auto-immunes.</p> <p>3 : Pour le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, le suivi n'est pas obligatoire pour cette indication, toutefois une évaluation clinique de la maladie un mois après le traitement par IgIV peut être réalisée.</p> <p>L'efficacité des IgIV est évaluée selon les paramètres de réduction du nombre et de la gravité des lésions pour pemphigus vulgaire et selon une réduction de la surface corporelle affectée ou une autre amélioration clinique et des tests d'immunofluorescence directe pour le pemphigus vulgaire.</p> <p>Une réduction du nombre et de la sévérité des lésions est utilisée pour évaluer l'efficacité des IgIV pour traiter la pemphigoïde. Une réduction de la sévérité et du nombre de cloques, une guérison de la peau et une diminution des immunosuppresseurs est utilisée pour évaluer l'efficacité des IgIV pour traiter l'épidermolyse bulleuse acquise.</p> <p>Une diminution du nombre de lésions et de la sévérité de la maladie, ainsi qu'une stabilisation de la maladie par rapport au début du traitement peut être utilisée pour évaluer de l'efficacité des IgIV pour traiter le scléromyxœdème. L'efficacité</p> | Non disponible           |  |

| Données de bonne pratique clinique et des monographies   |                          | Données contextuelles et des perspectives des cliniciens |
|--|--------------------------|--|
| Recommandations des GPC<br>(1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)  | Information monographies | Commentaires des membres du comité consultatif           |
| <p>des IgIV pour traiter le pyoderma gangrenosum est établie après l'amélioration d'au moins 4 des 6 mesures (réduction de la profondeur et de la couleur violacée au bord de l'ulcère, la taille, la profondeur, l'affaiblissement des bords, la nécrose des tissus ou tissus de granulation) dans la majorité des ulcères.</p> <p>4 : Pour évaluer l'efficacité des IgIV pour traiter le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, l'arrêt du décollement épidermique et la réépithélisation sont les paramètres cliniques à évaluer, mais la survie reste le résultat clinique le plus valide à mesurer.</p> <p>Les paramètres cliniques (arrêt de la formation de cloques et cicatrisation des lésions) et sérologiques (taux d'autoanticorps IgG par ELISA ou immunofluorescence indirecte) sont tous les 2 utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement pour la plupart des maladies auto-immunes.</p> <p>L'atteinte cutanée ou la réponse clinique du système nerveux central ou l'atteinte d'organe interne peuvent être utilisés comme indicateur la réponse au traitement pour le scléromyxœdème. [Enk <i>et al.</i>, 2016]</p> <p>5 : Utilisation du PDAI (Pemphigus Disease Area Index) et ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score) pour mesurer la gravité des maladies bulleuses [Harman <i>et al.</i>, 2017].</p> <p>6 : Les personnes atteintes de pemphigoïde bulleuse et traitées avec des IgIV doivent être suivies pour les effets secondaires et pour le contrôle des symptômes de la maladie, sans l'utilisation d'une dose excessive du traitement systémique ou topique utilisé [Venning <i>et al.</i>, 2012].</p> <p>7 : L'atteinte cutanée ou la réponse clinique du système nerveux central ou l'atteinte d'organe interne peuvent être utilisés comme indicateur la réponse au traitement pour le scléromyxœdème [Knobler <i>et al.</i>, 2017].</p> <p>8 : L'utilisation de l'échelle UAS7 (urticaria activity score), l'échelle de score de l'angioœdème, des questionnaires sur la qualité de vie et le test de contrôle de l'urticaire pour mesurer l'activité de l'urticaire chronique spontanée [Zuberbier <i>et al.</i>, 2018].</p> |                          |  |

| Données de bonne pratique clinique et des monographies  |                          | Données contextuelles et des perspectives des cliniciens  |
|---|--------------------------|---|
| Recommandations des GPC<br>(1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)   | Information monographies | Commentaires des membres du comité consultatif  |
| <b>Arrêt d'un traitement par IgIV</b>   |                          |   |
| <p>1 : Si l'efficacité clinique n'a pas été atteinte après 6 cycles de traitement, les IgIV doivent être interrompues pour toutes les maladies bulleuses auto-immunes, la dermatite atopique, l'urticaire ou une vasculopathie livédoïde. Si l'efficacité clinique n'est pas atteinte, les IgIV doivent être arrêtés pour le scléromyxœdème. S'il n'y a pas de réponse clinique après 3 à 6 cycles de traitement, les IgIV doivent être arrêtés chez les personnes atteintes de pyoderma gangrenosum.</p> <p>2 : Non disponible</p> <p>3 : Un arrêt du traitement par Ig est réalisé après une stabilisation clinique ou rémission de la maladie chez les personnes atteintes de maladies bulleuses auto-immunes ou de scléromyxœdèmes ou de pyoderma gangrenosum.</p> <p>Si la personne atteinte d'épidermolyse bulleuse acquise n'a pas répondu après 4 mois, le traitement aux IgIV doit être abandonné. Si la personne atteinte de pyoderma gangrenosum n'a pas répondu au traitement après 3 mois, ou quand la maladie est contrôlée par des signes de guérison ou d'amélioration des ulcères, les IgIV doivent être arrêtés.</p> <p>4 : Si une réponse thérapeutique ne peut être documentée après 6 cycles de traitement, le traitement par IgIV doit être interrompu. Cette recommandation doit être adaptée à l'évolution de la maladie selon chaque patient atteint de maladie bulleuse [Enk <i>et al.</i>, 2016].</p> <p>5 : Lorsque la pemphigoïde bulleuse est stable selon des critères cliniques plutôt que par des tests d'immunofluorescence, il convient d'essayer l'arrêt du traitement à des intervalles d'environ 2 à 4 semaines [Venning <i>et al.</i>, 2012].</p> <p>6 : S'il n'y a pas de réponse au traitement après 6 mois, le traitement doit être arrêté [Knobler <i>et al.</i>, 2017].</p> | Non disponible           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en hématologie et en immunologie et les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de la dermatologie.</li> </ul> |

| Données de bonne pratique clinique et des monographies  |   | Données contextuelles et des perspectives des cliniciens  |
|---|---|---|
| Recommandations des GPC<br>(1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)   | Information monographies  | Commentaires des membres du comité consultatif  |
| <b>Contre-indications communes</b>  |   |   |
| 1-, 2-, 3- Non disponible   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.</li> <li>Antécédents de réaction anaphylactique ou de réactions systémiques graves associées à l'administration d'Ig humaines.</li> <li>Déficit sélectif en IgA (IgA sériques &lt; 0,05 g/L) avec présence d'anticorps anti-IgA.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en hématologie et en immunologie et les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de la dermatologie.</li> </ul> |
| <b>Précautions principales communes aux IgIV</b>  |   |   |
| <p>1-, 2-, 3- Non disponible</p> <p>4 : Les IgIV doivent être administrées sur une période 2 à 5 jours. L'administration fractionnée des IgIV contribue à une meilleure tolérance du traitement [Enk <i>et al.</i>, 2016].</p> <p>5 : La dose d'IgIV doit être divisée en quatre et cinq doses partielles sur 4 ou cinq jours, en particulier chez des patients présentant une atteinte grave des organes, comme une atteinte rénale ou cardiaque en particulier, une atteinte rénale avec des diurétiques concomitants, du diabète, de l'hypertension, de l'obésité ou chez les patients âgés [Knobler <i>et al.</i>, 2017].</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avant la perfusion : s'assurer que les patients soient correctement hydratés et qu'ils ne présentent pas d'hypovolémie.</li> <li>Pendant la perfusion : surveiller les signes vitaux</li> <li>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.</li> <li>Vérification périodique de la fonction rénale et du débit urinaire, particulièrement quand le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru.</li> <li>Explorations de la fonction rénale : avant la première perfusion et à intervalle approprié par la suite.</li> <li>Détérioration de la fonction rénale : l'arrêt de l'utilisation des IgIV doit être envisagé.</li> <li>Thrombose : faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événements thromboemboliques.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en hématologie et en immunologie et les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de la dermatologie.</li> </ul> |

# ANNEXE E

## Traitement des commentaires des lecteurs externes

Tableau E-1 Traitement des commentaires des lecteurs externes

| COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES  | RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET   |
|---|--|
| <b>Lecteur 1</b>  |  |
| <b>Qualité scientifique du rapport : 9/10 Très bien</b>   |  |
| <b>1. Contenu général :</b>   |  |
| <p>1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire? Les informations sont-elles bien présentées? <b>Oui</b></p> <p>1.2. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste? <b>Oui, il y a de petites modifications à faire sur le GUO pour clarifier la compréhension.</b></p> <p>1.3. La méthodologie est-elle robuste? <b>Oui</b></p> <p>1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents? <b>Oui</b></p> <p>1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente? <b>Oui, mais de nombreux paragraphes sont répétés dans les 2 rapports complets est-il possible d'alléger?</b></p> <p>1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés? <b>Oui</b></p> <p>1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède? <b>Oui</b></p> <p>1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois? <b>Oui, les indications dermatologiques étant rare je doute qu'il y ait un abus de prescriptions de ce produit sanguin précieux. Le guide se doit (comme il le fait) de</b></p> | <p>1.2. Les modifications suggérées par le lecteur externe ont été apportées aux documents.</p> <p>1.5. Selon les suggestions du lecteur externe, des modifications ont été apportées aux deux rapports pour diminuer les répétitions entre les documents.</p> |



| COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES  | RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET  |
|---|---|
| <p align="center"><b>laisser certains choix au bon jugement du clinicien.</b></p> <p>1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité? <b>Oui</b></p>  |   |
| <p><b>2. Contenu spécifique :</b> <i>Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.</i></p>   |   |
| <p>Dans la partie " amorce du traitement par IgIV" du GUO : Est-ce que la recherche du dosage en immunoglobuline A est recommandée?</p>   | <p>Dans l'avis sur l'usage optimal des immunoglobulines en neurologie : " 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<sup>e</sup> 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 pas 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 : <b>Antécédent de réaction allergique sévère aux Ig, immédiate de type anaphylactique ou retardée.</b> 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> <p>La phrase "<b>Antécédent de réaction allergique sévère aux Ig, immédiate de type anaphylactique ou retardée</b>" a été répétée dans la partie contre-indications relative du GUO des Ig en dermatologie.</p> <p>Aucune modification n'a donc été apportée au guide en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p> |
| <p>Dans la partie " suivi du traitement par IgIV" du GUO : Est-ce que le groupe veut recommander un type de produit sanguin en particulier, par exemple les produits avec substrats moins à risque de causer une insuffisance rénale?</p> | <p>Dans l'avis sur l'usage optimal des immunoglobulines en neurologie : " La fonction rénale n'est plus une réelle préoccupation avec les formulations actuelles des produits disponibles." Il a donc été décidé dans le GUO des Ig en neurologie de conserver uniquement la mention : <b>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.</b></p> <p>Les phrases suivantes ont été répétées dans le GUO des Ig en dermatologie en lien avec cette problématique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifier la fonction rénale quand le risque d'insuffisance rénale aiguë semble accru (partie <u>Précautions</u> du GUO).</li> <li>• En cas de détérioration de la fonction rénale, envisager</li> </ul>   |

| COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES  | RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET  |
|---|---|
|   | <p>l'arrêt des IgIV (partie <u>Précautions</u> du GUO).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaction immédiate anaphylaxie, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI1), œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel (TACO2), <b>insuffisance rénale aiguë</b> (liste non exhaustive) (partie <u>Réactions transfusionnelles graves</u> du GUO).</li> </ul> <p>Aucune modification n'a donc été apportée au guide en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>  |
| <p>Dans la partie " arrêt du traitement par IgIV" du GUO : Est-ce que vous voulez statuer une période maximale d'utilisation inefficace (par exemple si après 6 mois de traitement il n'y a pas d'amélioration cesser les IVig?</p>   | <p>Les membres du comité consultatif des Ig en dermatologie ont indiqué la nécessité de rester générale, pour la partie <u>Après l'amorce du traitement par IgIV</u> du GUO, car la fréquence d'évaluation du traitement dépend de la réponse clinique individuelle ou après 3 à 6 mois suivant l'initiation d'un traitement à long terme, puis tous les 6 ou 12 mois selon l'indication traitée. La phrase suivante, tirée du GUO sur l'usage des Ig en hématologie, a donc été répétée : <b>Si aucun bénéfice n'est observé concernant l'état clinique de la personne lors de la réévaluation médicale, le traitement devrait être ajusté ou arrêté, et un autre traitement envisagé.</b></p> <p>Aucune modification n'a donc été apportée au guide en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>   |
| <p>Dans la partie " Recommandations d'usage des IgIV par indication" du GUO à propos du terme "IgIV recommandées" : Pour le lecteur et selon la définition dans le document de soutien, recommandé veut dire en 1re intention, voulez-vous le préciser. Aussi en monothérapie en combinaison ou les deux?</p> | <p>Le GUO des Ig en dermatologie fait suite à la publication de 3 autres guides en neurologie, hématologie et immunologie. Tout comme les autres guides, les recommandations des Ig en dermatologie sont séparées selon 4 différentes catégories d'usage (IgIV recommandées, IgIV envisageables en option de traitement, IgIV non recommandées et données insuffisantes).</p> <p>L'objectif du GUO des Ig en dermatologie est d'orienter et de soutenir la pratique des dermatologues et d'autres médecins spécialistes qui traitent par des IgIV des personnes atteintes d'une des 15 indications dermatologiques retenues. Seule l'analyse de l'efficacité des IgIV pour traiter ces pathologies a été réalisée. L'efficacité d'autres traitements concomitants aux IgIV n'a pas été soumise à une analyse. Ainsi la recommandation des IgIV en</p> |

| COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES   | RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET   |
|--|--|
|  | <p>monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements ne peut être élaborée à la suite de ce projet.</p> <p>Aucune modification n'a donc été apportée au guide en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>   |
| <p>Dans la partie "Recommandations d'usage des IgIV par indication" du GUO à propos du terme "IgIV envisageables en option de traitement" : Le lecteur pourrait-il mieux comprendre en 2e ligne?</p>   | <p>Comme indiqué précédent, le GUO des Ig en dermatologie fait suite à 3 autres guides dont les catégories d'usage des Ig ont été définies lors de l'élaboration du GUO des Ig en neurologie, puis elles ont été conservées entre les différents guides afin de conserver une uniformité entre les différents guides.</p> <p>Aucune modification n'a donc été apportée au guide en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>  |
| <p>Dans la partie "Recommandations d'usage des IgIV par indication" du GUO à propos de la dermatose bulleuse à IgA linéaire : Je mettrais le petit 1 aussi : Les IgIV peuvent être considérées pour traiter la forme sévère de la maladie et en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques. C'est une maladie rare et il y a des cas réfractaires qui ont répondu aux IgIV.</p> | <p>La précision "Les IgIV peuvent être considérées pour traiter la forme sévère de la maladie et en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques." a été ajoutée à la dermatose bulleuse à IgA linéaire.</p>  |
| <p>Dans la partie "Réactions transfusionnelles liées aux IgIV" à propos du terme de douleur atypique : Ça ne veut rien dire pour le clinicien atypique de quoi? de où?</p>   | <p>Afin de conserver une homogénéité entre les différents GUO, le terme de « douleur atypique » est conservé dans ce GUO. Toutefois, cette terminologie sera rediscutée lors de la mise à jour des guides.</p>   |
| <p>Dans la partie "Contre-indications relatives et précautions principales des IgIV" à propos des allergies connues à l'un des composants du produit : Déficit en IgA?</p>   | <p>Dans l'avis sur l'usage optimal des immunoglobulines en neurologie il est indiqué dans les commentaires des membres du comité consultatif : "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<sup>e</sup> 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 pas 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 : <b>Antécédent de réaction allergique sévère aux Ig, immédiate de type anaphylactique ou retardée.</b> Pour l'ensemble de ces raisons, il est préférable de ne pas reprendre dans le GUO la contre-indication</p> |

| COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES  | RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET   |
|---|--|
|   | <p>concernant le déficit sélectif en IgA." La phrase "<b>Antécédent de réaction allergique sévère aux Ig, immédiate de type anaphylactique ou retardée</b>" a été répétée dans la partie contre-indications relative du GUO des Ig en dermatologie.<br/>Aucune modification n'a donc été apportée au guide en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>   |
| <p>Dans le tableau 3 du rapport en soutien au guide :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Partie " Dermatite herpétiforme " à propos de la recommandation " Recommandées pour traiter le pemphigus herpétiforme en association avec des corticostéroïdes et/ou des traitements immunosuppresseurs" : Le pemphigus herpétiforme ne doit pas être associé à la dermatite herpétiforme, pas la même maladie ou mécanisme.</li> <li>➤ Partie " Sclérœdème" à propos du commentaire des membres du comité " Les membres du comité indiquent qu'il est approprié de recommander les IgIV en option de traitement selon les mêmes conditions d'usage établies pour le pemphigus.": Vous voulez dire cette section? Les IgIV sont utilisées pour traiter le pemphigus, toutefois les membres du comité indiquent qu'elles ne doivent pas être administrées en 1re ligne de traitement, mais seulement pour traiter les personnes atteintes des formes sévères de la maladie ou réfractaires aux traitements standards ou présentant une contre-indication aux autres options thérapeutiques.... Peut-être la ré-écrire au long, car les maladies sclérosantes et le pemphigus ne s'apparentent pas.</li> </ul> | <p>Cette recommandation provenant du guide canadien [Prairie Collaborative IG, 2018] a été retirée dans la version finale du guide.</p> <p>Cette phrase a été reformulée comme suit : <b>Les membres du comité indiquent qu'il est approprié de recommander les IgIV en option de traitement chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie et/ou en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.</b></p> |
| <p>Dans la partie discussion du rapport en soutien au guide à propos de la dose d'IgIV recommandée pour les enfants (0,2 et 3 g/kg administrée sur une période de 1 à 5 jours consécutifs): Avez-vous une référence pour les dosages pédiatriques?</p>  | <p>Aucune recommandation sur le dosage d'IgIV à administrer chez les enfants n'a été identifiée dans les guides de pratiques cliniques retenus. Néanmoins, cette recommandation est issue de la perspective de membre du comité consultatif.</p> <p>Toutefois après une discussion avec les membres du comité la dose d'IgIV recommandée a été modifiée pour les adultes à 2 g/kg et pour les enfants à 0,2 et 2 g/kg .</p>                                  |
| <p>Dans la partie conclusion du rapport en soutien au guide à propos de la phrase " L'INESSS recommande l'usage des IgIV en traitement de première intention pour les 2 indications suivantes : le pemphigus et la pemphigoïde" : Je me répète : ça porte à confusion, mono ou bi-thérapie, avant le rituximab? Faudrait</p>  | <p>Pour éviter cette confusion la phrase a été modifiée comme suit : <b>L'INESSS recommande l'usage des IgIV pour traiter, dans des conditions spécifiques les 2 indications suivantes : le pemphigus et la pemphigoïde.</b></p>   |

| COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES  | RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET   |
|---|--|
| des précisions pour le lecteur, car la nuance est bien faite dans les tableaux de preuves avec les recommandations du groupe d'expert.  |  |
| <p>Dans l'<a href="#">annexe D</a>, tableau D-1,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Partie "Amorce d'un traitement par IgIV" à propos de la phrase "Diagnostic par un neurologue, rhumatologue ou un immunologue requis pour la dermatomyosite et par un dermatologue pour le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique." : La dermatomyosite sine myosite sévère existe et répond bien aux IgIV : voudriez-vous ajouter diagnostique par un dermatologue?</li> <li>➤ Partie " Dose et fréquence d'administration des IgIV " : Doses pédiatriques?</li> </ul> | <p>Cette phrase est une traduction de la phrase suivante tirée du guide clinique anglais d'usage des Ig : <i>Diagnosis of myositis by a neurologist, rheumatologist, or immunologist of: Patients with PM or DM who have significant muscle weakness...</i><br/>En ce sens, aucun changement ne peut donc être apporté au rapport.</p> <p>La phrase suivante a été ajoutée pour préciser l'origine de la recommandation de dosage des IgIV chez les enfants : <b>Lors d'une consultation externe avec des informateurs clés, 2 dermatologues pédiatres ont indiqué que la dose d'IgIV recommandée chez les enfants est comprise entre 0,2 mg/kg à 2 g/kg durant 1 à 5 jours. Les IgIV prescrites à une dose supérieure à 1 g/kg doivent être administrées sur plusieurs jours en ne dépassant pas 1 g/kg/jour.</b></p> |
| <p>Dans le rapport "États des connaissances : Efficacité et innocuité des immunoglobulines en dermatologie", et la partie de la dermatite atopique : Score de sévérités variables, pas de mesure de qualité de vie avec le cDLQI effectivement l'évidence d'efficacité est faible, faible; C'est intéressant de savoir les résultats des taux d'IgE, éos et autres avec IgIV, mais n'est pas garant d'une amélioration clinique.</p>  | <p>Aucune modification à apporter.</p>   |
| <p>Dans le Tableau 16 du rapport "États des connaissances : Efficacité et innocuité des immunoglobulines en dermatologie" pour l'indication de dermatomyosite : Est-ce que ça inclus la dermatomyosite sine myosite?</p>  | <p>La recommandation portant sur la dermatomyosite a été élaborée lors du projet de GUO des Ig en neurologie en 2017, et considère la forme adulte et juvénile de la dermatomyosite. La dermatomyosite sine myosite qui est une forme de dermatomyosite purement musculaire n'a pas été spécifiquement incluse dans ces travaux.</p>   |
| <p>Dans la partie "Dose et fréquence d'administration des IgIV" du rapport d'état des connaissances, à propos de l'indication de la dermatomyosite : Est-ce que les auteurs de 2017 se sont penchés sur la pédiatrie?</p>   | <p>Dans "Avis-Usage optimal des immunoglobulines en neurologie", les recommandations d'usage des IgIV pour traiter la dermatomyosite comprennent la forme juvénile de la maladie. Le GUO des IgIV en neurologie indique que la dose d'initiation est de 2 g/kg sur 2 à 5 jours et la dose d'entretien est comprise entre 0,4 et 1 g/kg répétée aux 2 à 6 semaines pour les adultes et les enfants.</p>   |

| COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES   | RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET   |
|--|--|
|  | Aucune modification n'a donc été apportée au rapport en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.   |
| Dans la partie "Suivi du traitement" du rapport d'état des connaissances : Y a-t-il des recommandations pour la DA : SCORAD, DLQI, EASI...?  | <p>Les guides de pratiques cliniques retenus pour la dermatite atopique ne présentent aucune précision sur les outils cliniques à utiliser pour évaluer l'efficacité du traitement aux IgIV.</p> <p>Aucune modification n'a donc été apportée au rapport en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>   |
| Dans la partie "Fréquence de l'évaluation" du rapport d'état des connaissances : Est-ce qu'on peut recommander une moyenne de tout ça dans le GUO (sauf pour TEN qui est utilisation court terme)?   | <p>Les membres du comité consultatif des Ig en dermatologie ont indiqué la nécessité de rester générale, pour la partie <u>Après l'amorce du traitement par IgIV</u> du GUO, car la fréquence d'évaluation du traitement dépend de la réponse clinique individuelle.</p> <p>À la suite du processus du GUO des IgIV en dermatologie, la recommandation suivante a été établie : <b>Après l'amorce du traitement 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 selon l'état clinique de la personne traitée ou après 3 à 6 mois suivant l'initiation d'un traitement à long terme, puis tous les 6 ou 12 mois selon l'indication traitée.</b></p> |
| Dans la discussion du rapport d'état des connaissances, partie "Bilan des principaux constats – Efficacité des IgIV " : Est-il possible de bien différencier pour le lecteur les conclusions des études scientifiques vs les guides cliniques, car les efficacités reconnues dans les ECRA et ECNRA diffèrent de celles des GPC ce qui peut porter à confusion dans l'interprétation des conclusions du comité d'expert? | Pour éviter la confusion, les documents ont été modifiés en ce sens.   |
| Dans le tableau 17 du rapport d'état des connaissances : Ajouter un tableau de qualité de la preuve des GPC?   | <p>Les guides de pratique clinique ont été également soumis au processus d'évaluation méthodologique. Le résultat de cette analyse a été résumé dans Tableau D-4 Qualité méthodologique des guides de pratique clinique selon la grille AGREE II-GRS.</p> <p>Aucun changement n'a donc été apporté au rapport en lien avec les</p>   |

| COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES   | RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET  |
|--|---|
|  | éléments mentionnés ci-dessus.  |
| <b>3. Transfert des connaissances :</b> <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.</i>   |   |
| <p>3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport? <b>Ce rapport pourra bénéficier aux internistes, pédiatres, dermatologues, rhumatologues, immunologues et hématologues (banque de sang). Les décideurs au ministère de la Santé doivent être mis au courant, car il y a ici un effort de répartition adéquate des ressources avec un bon guide clinique.</b></p>     | <p>Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.</p> |
| <p>3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé? <b>Ce guide pourrait être diffusé aux congrès des associations québécoises des différentes spécialités ci-haut, diffusé à l'association canadienne de dermatologie lors du meeting fin juin. Ce guide pourrait faire l'objet d'une diffusion/présentation aux journées interdisciplinaires (IFI) de la FMSQ tenues chaque année.</b></p> | <p>Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.</p> |
| <b>4. Autres commentaires :</b>  |   |
| <p>Autre : existe-t-il une liste des centres de perfusions québécois d'IgIV (autre que les hôpitaux) pouvant être indiquée en hyperlien du GUO?</p>  | <p>Aucune liste des centres québécois de perfusion pour les IgIV n'existe à notre connaissance.</p>                         |

| COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES   | RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET   |
|--|--|
| <b>Lecteur 2</b>   |  |
| <b>Qualité scientifique du rapport : 10/10</b>   |  |
| <b>1. Contenu général:</b>   |  |
| <p>1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire? Les informations sont-elles bien présentées? <b>Le rapport de l'état des connaissances est très détaillé, ce qui est bien, mais beaucoup de répétitions surtout à cause des répétitions et si on interrompt la lecture, on ne sait plus trop où on en est. En haut des pages de tableaux, ce serait bien de répéter le titre.</b></p> <p>1.2. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste? <b>oui, très bien fait</b></p> <p>1.3. La méthodologie est-elle robuste? <b>oui, mais très limitée par les études existantes comme mentionné par les experts</b></p> <p>1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents? <b>oui</b></p> <p>1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente? <b>longue et répétitive</b></p> <p>1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés? <b>oui</b></p> <p>1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède? <b>oui sauf pour données insuffisantes pour la dermatose bulleuse à IgA linéaire je ne vois pas pourquoi on n'a pas mis un petit 1 comme à côté de l'épidermolyse bulleuse acquise. C'est ce qui a été recommandé par le comité d'experts p. 23</b></p> <p>1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois? <b>oui</b></p> <p>1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité? <b>Beaucoup d'études sur les IgIV sont vieilles datant d'avant les traitements</b></p> | <p>Les rapports ont été modifiés pour diminuer le nombre de répétitions, qui alourdissent la lecture des documents. Pour conserver une homogénéité entre les autres rapports publiés sur les immunoglobulines en hématologie et en immunologie, les titres des tableaux ne seront pas répétés en haut de chaque page.</p> <p>Pour la dermatose bulleuse à IgA linéaire, la note de bas de page suivante a été ajoutée au GUO des Ig en dermatologie : Les IgIV peuvent être considérées pour traiter la forme sévère de la maladie et en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.</p> <p>L'objectif de ce projet est la production d'un guide d'usage optimal pour orienter et soutenir la pratique des dermatologues et d'autres médecins spécialistes qui traitent avec des IgIV des personnes atteintes d'une des quinze indications dermatologiques retenues. Les autres options thérapeutiques utilisées pour traiter les maladies dermatologiques non pas fait l'objet d'une recherche systématique, ni d'analyse d'efficacité. Aucun changement n'a donc été apporté au rapport en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p> |



| COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES   | RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET  |
|--|---|
| <p>biologiques et les nouveaux immunosuppresseurs, je me questionne donc sur la pertinence de les inclure parce que ça donne une place aux IgIV qu'elles n'ont pas nécessairement, mais les experts en ont tenu compte dans leurs recommandations. Je reste un peu sur mon appétit avec la notion de traitements standards pour les maladies bulleuses, à mon avis il y a beaucoup d'options thérapeutiques avant les IgIV dont le rituximab, ce serait peut-être bien de le mentionner et ça reste une option pour les maladies à évolution rapide.</p> |   |
| <p><b>2. Contenu spécifique :</b> <i>Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.</i></p>  |   |
| <p>Depuis l'arrivée du rituxan, je n'ai pas eu besoin d'utiliser les IgIV pour la pemphigoïde. Je les ai utilisés sans succès dans un cas très réfractaire pour l'atteinte de la bouche, c'est ma seule expérience. J'ai l'expérience d'un cas de dermatose à IgA linéaire résistant au dapsonne et haute dose de prednisone, il a eu une rémission complète après quelques mois de traitement.</p>  |   |
| <p><b>3. Transfert des connaissances :</b> <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.</i></p>  |   |
| <p>3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport? <b>dermatologue, médecin responsable en médecine transfusionnelle, internistes.</b></p>  | <p>Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.</p> |
| <p>3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé? <b>Congrès annuel de l'AMSDQ, SDQ et SDM.</b></p>  | <p>Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.</p> |
| <p><b>4. Autres commentaires :</b></p>   |   |
| <p>Le travail d'analyse mérite un 10 ce sont les études qui sont déficientes pour tirer les conclusions sur l'efficacité.</p>  |   |

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

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

