


Efficacité et innocuité des  
immunoglobulines en rhumatologie  
Rapport de revues systématiques

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





Effacité et innocuité des  
immunoglobulines en rhumatologie  
Rapport de revues systématiques

*Rédaction*

Audrey Magron  
Julie Lefebvre

*Coordination scientifique*

Marie-Claude Breton

*Direction*

Catherine Truchon







Le plan de réalisation du projet général d'usage optimal des immunoglobulines humaines non spécifiques 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

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

Bin Chen, *tech. doc.*

### Soutien administratif

Jean Talbot

---

## Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

### Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

### Avec la collaboration de

Litera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

---

## Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN 978-2-550-88952-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

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). Efficacité et innocuité des immunoglobulines en rhumatologie – Rapport de revues systématiques. Rédigé par Audrey Magron et Julie Lefebvre. Québec, Qc : INESSS; 2021. 240 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> Hugues Allard-Chamard**, rhumatologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

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

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

**D<sup>r</sup> Vincent Laroche**, hématologue-oncologue, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

**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> Rosie Scuccimarri**, rhumatologue pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants

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

## Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

**D<sup>re</sup> Océane Landon-Cardinal**, rhumatologue, CHUM, Université de Montréal

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

**D<sup>r</sup> Jean-Philippe Proulx-Gauthier**, rhumatologue pédiatre, CHU de Québec – Université Laval

## 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 citoyenne

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

## Autre contribution

**D<sup>re</sup> Julie Barsalou**, rhumatologue pédiatre, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal

## 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> Hugues Allard-Chamard** : conférencier pour Abbvie, Johnson & Johnson, Pfizer et Hoffmann-La Roche; honoraires de la part des compagnies Novartis, Amgen et Hoffmann-La Roche pour la participation aux travaux d'un comité-conseil; versement d'une subvention de recherche de la part de Pfizer, Neomed, Daiichi Sankyo et Abvvie.

**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> Vincent Laroche** : versement d'une subvention de recherche de la part d'Héma-Québec (d'un fonds provenant de Talecris) pour l'hémovigilance en lien avec les immunoglobulines intraveineuses; versement d'honoraires de la part de Grifols pour la participation à un comité-conseil.

**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 ont été 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.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	IV
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1. Questions d'évaluation.....	4
1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique.....	5
1.3. Sélection des publications.....	6
1.4. Appréciation des publications.....	7
1.5. Extraction de l'information.....	8
1.6. Analyse et synthèse des données.....	8
1.7. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	8
1.8. Validation.....	9
2. RÉSULTATS.....	10
2.1. Description des études repérées.....	10
2.2. Efficacité des IgIV.....	12
2.2.1. Polyarthrite rhumatoïde.....	12
2.2.2. Arthrite juvénile idiopathique.....	16
2.2.3. Maladie de Still de l'adulte.....	19
2.2.4. Cryopyrinopathies.....	19
2.2.5. Dermatomyosite.....	19
2.2.6. Myosite à corps d'inclusion.....	21
2.2.7. Myosite nécrosante.....	21
2.2.8. Polymyosite.....	21
2.2.9. Lupus érythémateux disséminé.....	21
2.2.10. Lupus cutané.....	27
2.2.11. Lupus néonatal.....	29
2.2.12. Sclérose systémique diffuse ou limitée.....	29
2.2.13. Sclérodermie localisée (morphée).....	37
2.2.14. Fasciite éosinophilique.....	37
2.2.15. Syndrome de Sjögren.....	37
2.2.16. Syndrome des antiphospholipides.....	41
2.2.17. Syndrome de chevauchement.....	43
2.2.18. Syndrome de Sneddon.....	43
2.2.19. Artérite de Takayasu.....	43
2.2.20. Artérite temporale.....	43
2.2.21. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg-Strauss).....	43

2.2.22. Granulomatose avec polyangéite (syndrome de Wegener).....	47
2.2.23. Maladie de Behçet .....	51
2.2.24. Maladie de Kawasaki .....	51
2.2.25. Polyangéite microscopique .....	61
2.2.26. Polyartérite noueuse .....	61
2.2.27. Syndrome de Cogan .....	61
2.2.28. Syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique .....	61
2.2.29. Syndrome de Susac.....	61
2.2.30. Vasculite à IgA.....	64
2.2.31. Vasculite leucocytoclasique.....	64
2.2.32. Vasculite lymphocytaire .....	64
2.2.33. Vasculite primaire du système nerveux central.....	64
2.2.34. Vasculopathie au lévamisole .....	64
2.3. Innocuité des IgIV.....	64
2.3.1. Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires.....	64
2.3.2. Effets indésirables dans les monographies.....	76
2.3.3. Avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration.....	77
2.3.4. Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec.....	77
2.3.5. Synthèse .....	78
2.4. Modalité d'usage .....	79
2.4.1. Recommandations sur l'usage des IgIV.....	79
2.4.2. Dose et fréquence d'administration des IgIV.....	86
2.4.3. Précautions.....	87
2.4.4. Durée du traitement .....	88
2.4.5. Critères d'amorce et d'arrêt du traitement.....	88
2.4.6. Suivi du traitement .....	89
DISCUSSION.....	90
CONCLUSION .....	94
RÉFÉRENCES.....	95
ANNEXE A.....	104
Stratégie de repérage d'information scientifique.....	104
ANNEXE B.....	109
Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique .....	109
ANNEXE C.....	113
Sélection des publications .....	113
ANNEXE D.....	138
Évaluation de la qualité méthodologique des documents .....	138
ANNEXE E.....	150
Tableaux d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique .....	150

ANNEXE F .....	179
Effets indésirables des IgIV rapportés dans les monographies.....	179
ANNEXE G.....	182
Modalités d'usage des IgIV provenant des guides de pratique clinique .....	182
Classification des niveaux de preuve et des forces de recommandation des guides de pratique clinique .....	227

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Liste des indications en rhumatologie .....	3
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques .....	6
Tableau 3	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents présentant des recommandations.....	7
Tableau 4	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique .....	9
Tableau 5	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo chez des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde.....	14
Tableau 6	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo ou à la période précédente le traitement aux IgIV chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique.....	18
Tableau 7	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à différentes options thérapeutiques chez des personnes atteintes de dermatomyosite.....	20
Tableau 8	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement aux immunosuppresseurs ou à la période précédant le traitement aux IgIV chez des personnes atteintes de lupus érythémateux disséminé .....	24
Tableau 9	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV chez des personnes atteintes de lupus cutané.....	28
Tableau 10	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV, à aucun traitement par IgIV ou à un placebo chez des personnes atteintes de sclérose systémique.....	32
Tableau 11	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV ou à différentes options thérapeutiques chez des personnes atteintes du syndrome de Sjögren .....	39
Tableau 12	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à un traitement combinant des anticoagulants et de l'hydroxychloroquine chez des personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides .....	42
Tableau 13	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant les IgIV ou à un placebo chez des personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite .....	45
Tableau 14	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant les IgIV ou à un placebo chez des personnes atteintes de granulomatose avec polyangéite .....	49
Tableau 15	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV ou des IgIV en association avec de l'aspirine comparativement à l'aspirine seule chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki ou comparativement à l'infliximab chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki et résistants à un premier traitement aux IgIV .....	55
Tableau 16	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à un échange plasmatique chez des personnes atteintes du syndrome de Susac.....	63

Tableau 17 Synthèse des résultats sur l'innocuité des IgIV en comparaison avec un placebo ou un traitement aux immunosuppresseurs ou à l'aspirine ou à l'absence de traitement spécifique dans 34 indications rhumatologiques .....	67
Tableau 18 Recommandations des GPC sur l'usage des IgIV pour les 34 indications retenues en rhumatologie .....	81
Tableau 19 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique relative à l'efficacité des IgIV selon l'indication.....	92

## **LISTE DES FIGURES**

Figure C-1 Diagramme de flux .....	113
------------------------------------	-----



# RÉSUMÉ

## Introduction

Les préparations d'immunoglobulines (Ig) humaines non spécifiques sont des produits stables extraits du plasma humain. Leur coût est élevé, leur approvisionnement est variable et leur usage au Québec est en constante augmentation depuis de nombreuses années. À cette problématique s'est ajoutée une préoccupation du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle du Québec, lequel a souligné un manque de recommandations concernant l'usage des Ig dans la plupart des différents domaines médicaux, dont la rhumatologie. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donc demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux d'élaborer des recommandations cliniques relatives à l'usage des Ig en rhumatologie, sous la forme d'un guide d'usage optimal. Pour répondre à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux a adopté une approche collaborative, soit la « mobilisation des connaissances », qui repose sur l'appréciation de trois types de données, soit scientifiques, contextuelles ainsi que des données issues de la perspective des cliniciens. Le présent rapport, qui s'inscrit dans ce mandat, a pour objectif de fournir les données scientifiques quant à l'efficacité, à l'innocuité et aux modalités d'usage des Ig dans chacune des 34 indications rhumatologiques à l'étude.

## Méthodologie

### Revue systématique de la littérature

Afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des Ig, chez l'enfant et chez l'adulte, des revues systématiques ont été effectuées à partir de plusieurs bases de données bibliographiques pour 30 indications rhumatologiques à l'étude, et une mise à jour de littérature a été réalisée pour 4 indications, dont l'analyse des preuves scientifiques a été précédemment élaborée en 2017, lors de la publication du projet d'usage optimal des immunoglobulines en neurologie [INESSS, 2017b]. La période de recherche s'étendait de la date de la création des bases de données jusqu'à juillet 2020, pour y repérer toutes les études primaires et les revues systématiques, avec ou sans méta-analyse, publiées sur le sujet. En ce qui concerne les quatre indications portant sur les myosites, une mise à jour de la littérature a 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 immunoglobulines en neurologie publié en mai 2017 par l'INESSS [2017b].

Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada, les avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration 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. Dans le but de 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 et tout autre document qui présentait des recommandations cliniques, publiés

entre janvier 2010 et juillet 2020 pour 30 indications à l'étude. Une mise à jour des recommandations pour traiter les myosites 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 immunoglobulines en neurologie [INESSS, 2017b]. La littérature grise a aussi été consultée pour compléter la recherche sur les modalités d'usage des Ig. La sélection des documents a été réalisée selon des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux examinatrices. Les données ont ensuite été extraites par une examinatrice et validées par une autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

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

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).

## **Résultats**

### Efficacité et innocuité des IgIV

Les revues systématiques de la littérature ou les mises à jour de la littérature réalisées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IgIV) ont porté sur 34 indications rhumatologiques.

Un effet bénéfique des IgIV a été observé d'après des études primaires ou des revues systématiques d'études primaires, selon un niveau de preuve global jugé :

- De modéré à faible pour trois indications, soit le lupus érythémateux disséminé, la sclérose systémique diffuse ou localisée et la maladie de Kawasaki;
- Faible pour cinq indications, soit le lupus cutané, le syndrome de Sjögren, le syndrome des antiphospholipides, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite et la granulomatose avec polyangéite.

Concernant quatre indications, soit la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, la dermatomyosite et le syndrome de Susac, les résultats des études primaires ou des revues systématiques d'études primaires ont indiqué, selon un niveau de preuve global jugé faible, que les IgIV ne présentaient pas d'avantages significatifs par rapport à d'autres options thérapeutiques. Les données scientifiques sur les douze indications suivantes ont été jugées insuffisantes, soit celles concernant la polyangéite microscopique, la polyartérite noueuse, le syndrome de Cogan, le syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique, la vasculite à IgA, la vasculite leucocytoclasique, la vasculite lymphocytaire, la vasculite primaire du système nerveux central et la vasculopathie au lévamisole et en ce qui concerne la mise à jour de la littérature pour la myosite à corps d'inclusion, la myosite nécrosante et la polymyosite.

Il a été possible de distinguer les deux types d'effets indésirables suivants, selon leur gravité :

- Les effets indésirables non graves, les plus fréquents, sont notamment : céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal, douleurs atypiques et hypertension ou hypotension post-transfusionnelle.
- Les effets indésirables graves, habituellement rares, sont notamment : réaction immédiate de type anaphylactique, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, œdème pulmonaire aigu post-transfusionnel et insuffisance rénale aiguë.

### Modalités d'usage

Pour documenter les modalités d'usage des Ig, 23 guides de pratique clinique de qualité méthodologique jugée suffisante ont été retenus. Plusieurs indications à l'étude n'ont toutefois été abordées que dans les trois guides de pratique clinique généraux nationaux (du Canada, du Royaume-Uni et de l'Australie). En général, les conclusions des différents guides sont similaires concernant les indications pour lesquelles l'usage des IgIV est recommandé ou considéré. Concernant la posologie des IgIV, les données provenant des guides de pratique clinique concordent quant à la recommandation d'une dose totale de 1 à 2 g/kg, administrée en dose unique ou répartie sur 2 à 5 jours, qui peut être répétée toutes les 4 semaines pour les pathologies rhumatologiques chroniques.

### **Conclusion**

Les données scientifiques disponibles concernant l'efficacité des IgIV ont été associées à un niveau de preuve jugé de modéré à faible pour seulement trois indications, soit le lupus érythémateux disséminé, la sclérose systémique diffuse ou localisée et la maladie de Kawasaki. À partir des données scientifiques repérées, la majorité des indications, soit 31 indications sur un total de 34, ont été associées à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant. Cela s'explique, notamment, par le fait que ces indications sont rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'un essai clinique à répartition aléatoire dont l'effectif pourrait compter un nombre suffisant de personnes. L'administration d'IgIV peut être associée à des effets indésirables non graves; toutefois, des effets indésirables graves, lesquels se produisent rarement, ont été rapportés. Aucune preuve concernant l'usage des immunoglobulines sous-cutanées en rhumatologie n'a été repérée.

# SUMMARY

## Efficacy and safety of immunoglobulins in rheumatology - Systematic review report

### Introduction

Non-specific 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. 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 medical disciplines, including rheumatology. 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 for the use of Igs in rheumatology, in the form of an optimal usage guide.

For the purposes of the MSSS's request, INESSS adopted a collaborative approach called "knowledge mobilization", which is based on the assessment of three types of data: scientific, contextual and the clinician perspective. The present report, which stems from that request, is aimed at providing scientific data on the efficacy, safety and conditions of use of Igs in each of the 34 rheumatological indications of interest.

### Methodology

#### Systematic literature reviews

To assess the efficacy and safety of Igs in children and adults, we conducted systematic reviews in several bibliographic databases for 30 of the rheumatological indications of interest, and a literature update was carried out for 4 indications for which the scientific evidence was previously examined in 2017, when the project on the optimal use of immunoglobulins in neurology was published [INESSS, 2017b]. Each database was searched from the date of their inception to July 2020 to identify all the primary studies and systematic reviews, with or without a meta-analysis, published on the subject. As for the four indications concerning the myositis, a literature update was carried out 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, 2017b]. The official product monographs for Health Canada-approved Igs, advisories from Health Canada and the U.S. Food and Drug Administration, and a transfusion accident and incident report published by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) were also consulted to complete the research concerning safety.

To document the conditions of Ig use, we conducted a systematic literature review to identify guidance documents, clinical practice guidelines (CPGs) and other items containing clinical recommendations published between January 2010 and July 2020 for 30 of the indications of interest. As well, an update of myositis treatment recommendations 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, 2017b]. The grey literature was consulted to complete the search on the conditions of use of Igs.

Items were selected according to predefined inclusion and exclusion criteria, and their 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 other. The results were presented in tables and summarized in the form of an analytical narrative synthesis.

#### Process for assessing the quality of the scientific evidence

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

## **Results**

### Efficacy and safety of IVIg

The systematic literature reviews and literature updates performed to evaluate the efficacy and safety of intravenous immunoglobulins (IVIg) concerned 34 rheumatological indications.

A beneficial effect of IVIg was observed in primary studies or systematic reviews of primary studies, based on an overall level of evidence considered:

- Moderate to low for three indications: systemic lupus erythematosus, diffuse or localized systemic sclerosis, and Kawasaki disease;
- Low for five indications: cutaneous lupus, Sjögren's syndrome, antiphospholipid syndrome, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and granulomatosis with polyangiitis.

For four indications, rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, dermatomyositis and Susac syndrome, the results of primary studies or systematic reviews of primary studies indicate, based on an overall level of evidence considered low, that IVIg did not show significant benefit over other treatment options. The scientific data on the following 12 indications were considered insufficient: microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, Cogan's syndrome, hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, IgA vasculitis, leukocytoclastic vasculitis, lymphocytic vasculitis, primary central nervous system vasculitis, and levamisole vasculopathy, and, with respect to the literature update, inclusion body myositis, necrotizing myositis, and polymyositis.

The adverse effects can be divided into the following two types, depending on their severity:

- The non-serious adverse effects, which are the most common ones, include post-IVIg headache, febrile non-hemolytic reaction, chills, urticaria, asthenia, nausea, vomiting, flu-like symptoms, atypical pain, and transfusion-related hypertension or hypotension.

- The serious adverse effects, which are usually rare, include immediate anaphylactic-type reaction, thromboembolic reaction, immediate or delayed hemolytic reaction, aseptic meningitis, transfusion-related acute lung injury, transfusion-associated circulatory overload, and acute renal failure.

### Conditions of use

To document the conditions of Igs use, 23 clinical practice guidelines (CPGs) considered to be of sufficient methodological quality were selected, although several of the indications of interest were dealt with in only three national general CPGs (Canada, the United Kingdom and Australia). In general, the conclusions of the different guidelines are similar regarding the indications for which the use of IVIg is recommended or considered. With respect to the IVIg dosage, the GPC data agree on the recommendation of a total dose of 1 to 2 g/kg administered in a single dose or divided over 2 to 5 days, which can be repeated every 4 weeks for chronic rheumatological conditions.

### **Conclusion**

The available evidence on the efficacy of IVIg were associated with a moderate to low level of evidence for only three indications: systemic lupus erythematosus, diffuse or localized systemic sclerosis, and Kawasaki disease. Based on the scientific data reviewed, most of the indications, that is, 31 out of a total of 34, 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 a randomized clinical trial with a sufficient number of participants. The administration of IVIg may be associated with non-serious adverse effects. However, serious adverse effects, which are rare, have been reported. No evidence regarding the use of subcutaneous immunoglobulin (SCIg) in rheumatology was found.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AGREE-GRS	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Global Rating Scale Instrument</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BDPP	Base de données sur les produits pharmaceutiques
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CDASI	<i>Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index</i>
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
CLASI	<i>Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index</i>
DBBM	Direction de la biovigilance et de la biologie médicale
e-CPS	<i>Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
ECRA	Essai clinique à répartition aléatoire
ECRNA	Essai clinique à répartition non aléatoire
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
Ig	Préparation d'immunoglobulines humaines non spécifiques
IgA	Immunoglobulines A
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
n.d.	Non disponible
NS	Non significative
R-AMSTAR	<i>Revised Assessing of Multiple Systematic Reviews</i>
RR	Risque relatif
SC	Sous-cutanée
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
S.O.	Sans objet

TACO	<i>Transfusion-Associated Circulatory Overload</i> (surcharge circulatoire associée à une transfusion)
TRALI	<i>Transfusion-Related Acute Lung Injury</i> (lésion pulmonaire aiguë associée à une transfusion)



# INTRODUCTION

## Problématique

Les préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques (désignées simplement par le sigle Ig dans le reste du document) sont des produits stables, extraits du plasma humain. Au Québec, les préparations d'Ig sont utilisées dans le traitement de différentes atteintes, principalement en immunologie clinique (38,4 %), en neurologie (24,3 %), en hématologie (18,3 %) ainsi que pour d'autres indications (13,5 %), dont la rhumatologie [INSPQ, 2020].

L'organisme à but non lucratif Héma-Québec, qui relève du ministère de la Santé et des Services sociaux, est le seul organisme habilité à fournir des Ig aux établissements de santé au Québec. 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 ou en Europe, 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.

## Contexte de la demande

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

En réponse à cette demande du ministère et pour favoriser l'appropriation, la diffusion et l'adoption des recommandations, l'INESSS a adopté une approche collaborative, soit la « mobilisation des connaissances » qui 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 les données issues de la perspective clinique des professionnels de la santé.

Le présent rapport fait état des données scientifiques qui ont servi à l'élaboration des recommandations relatives à l'usage optimal des IgIV en rhumatologie, qui sont contenues dans un guide d'usage optimal. Ces données proviennent de revues systématiques de la littérature qui ont porté sur :

- l'efficacité et l'innocuité des IgIV dans 34 indications rhumatologiques;
- les modalités d'usage optimal des IgIV.

# 1. MÉTHODOLOGIE

Les revues de la littérature scientifique ont été menées en respectant les normes de l'INESSS sur la méthode des revues systématiques [INESSS, 2013]. Un plan de réalisation a préalablement été élaboré et validé par le comité consultatif de l'INESSS. Le comité a aussi validé la version finale du présent état des connaissances.

En tout, 34 indications rhumatologiques ont été étudiées; elles sont présentées au tableau 1. Cette liste d'indications a été déterminée à partir des données extraites des guides de pratique clinique, de revues systématiques et d'autres documents pertinents relatifs à l'usage optimal des IgIV en rhumatologie, le tout bonifié par la perspective des cliniciens du comité consultatif.

**Tableau 1 Liste des indications en rhumatologie**

Indications en rhumatologie	
1.	Arthrites
1.1.	Polyarthrite rhumatoïde
1.2.	Arthrite juvénile idiopathique
1.2.1.	Arthrite juvénile systémique (maladie de Still de l'enfant)
1.3.	Maladie de Still de l'adulte
2.	Cryopyrinopathies
3.	Myosites
3.1.	Dermatomyosite
3.2.	Myosite à corps d'inclusion
3.3.	Myosite nécrosante
3.4.	Polymyosite
4.	Lupus
4.1.	Lupus érythémateux disséminé
4.2.	Lupus cutané
4.3.	Lupus néonatal
5.	Sclérodermies
5.1.	Scléroses systémiques diffuse ou limitée
5.2.	Sclérodermie localisée (morphée linéaire (y inclus le syndrome de Parry-Romberg), morphée circonscrite, morphée pansclérotique)
5.3.	Fasciite éosinophilique
6.	Syndrome de Sjögren
7.	Syndrome des antiphospholipides (autre que catastrophique)
8.	Syndrome de chevauchement – connectivite mixte
9.	Syndrome de Sneddon
10.	Vasculites
10.1.	Artérite de Takayasu
10.2.	Artérite temporale
10.3.	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
10.4.	Granulomatose avec polyangéite

Indications en rhumatologie	
10.5.	Maladie de Behçet
10.6.	Maladie de Kawasaki
10.7.	Polyangéite microscopique
10.8.	Polyartérite noueuse
10.9.	Syndrome de Cogan
10.10.	Syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique
10.11.	Syndrome de Susac
10.12.	Vasculite à IgA
10.13.	Vasculite leucocytoclasique
10.14.	Vasculite lymphocytaire
10.15.	Vasculite primaire du système nerveux central
11.	Vasculopathie au lévamisole

## 1.1. 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) et 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 un placebo ou à 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 un placebo ou à 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?

## 1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique

### Questions 1 et 2 - Efficacité et innocuité

Les stratégies de recherche de l'information ont été élaborées en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire) et elles sont présentées en détail à l'[annexe A](#) du présent rapport. Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed (National Library of Medicine), Embase (Ovid), Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews; Ovid) et dans la base de données Cochrane Database of Systematic Reviews. Pour répondre aux questions 1 et 2, la recherche documentaire a été effectuée à partir de la date de création des bases de données jusqu'à juillet 2020. En ce qui concerne les myosites, une mise à jour de la littérature a 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 immunoglobulines en neurologie publié en mai 2017 par l'INESSS (voir l'annexe-A) [INESSS, 2017b]. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. De plus, une recherche particulière a été menée pour repérer les études et les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques, en utilisant le moteur de recherche Google.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration des États-Unis et Santé Canada, ont été consultés ainsi qu'un rapport sur les incidents et les accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec, publié par l'INSPQ, pour compléter la recherche sur l'innocuité. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada ont également été examinées dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada ou, à défaut, dans l'*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (e-CPS).

Des sites contenant de l'information sur les études scientifiques actuellement en cours ont été consultés (voir l'[annexe A](#)). Les bibliographies des publications retenues ont été examinées pour répertorier d'autres documents pertinents.

### Question 3 - Modalités d'usage

Parce que la question de recherche 3 ne concernait ni l'efficacité ni l'innocuité, la recherche documentaire a été limitée aux guides de pratique clinique (GPC) publiés de janvier 2010 à juillet 2020. Ces documents ont été recherchés parmi les références obtenues pour répondre aux questions de recherche 1 et 2. Une mise à jour des GPC sur les myosites 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 immunoglobulines en neurologie (voir l'annexe-A) [INESSS, 2017b]. Une recherche manuelle de la littérature a aussi été menée en consultant les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations et d'ordres professionnels concernés par le thème des travaux. La liste des sites consultés est présentée à l'[annexe A](#).

### 1.3. Sélection des publications

La sélection des documents repérés par la recherche de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques, selon les critères de sélection présentés au tableau 2 concernant les études scientifiques, et au tableau 3 concernant les GPC. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'une troisième personne. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse.

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

<b>CRITÈRES D'INCLUSION</b>	
<b>POPULATION</b>	Enfants et adultes dont l'état clinique correspond à l'une des 34 indications en rhumatologie mentionnées dans le tableau 1
<b>INTERVENTION</b>	Immunoglobulines humaines non spécifiques, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse et immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée
<b>COMPARATEURS</b>	Placébo ou autres options thérapeutiques
<b>RÉSULTATS D'INTÉRÊT</b>	Amélioration des signes cliniques et paracliniques Développement d'effets indésirables
<b>TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE/ TYPE DE DOCUMENTS<sup>1</sup></b>	Revue systématique comportant ou non une méta-analyse Essais cliniques à répartition aléatoire ou non aléatoire Études quasi expérimentales comparatives avant-après Études observationnelles (études de cohorte, études de cas-témoins)
<b>ANNÉE DE PUBLICATION</b>	Année de création des bases de données jusqu'à juillet 2020 <sup>2</sup>
<b>CRITÈRES D'EXCLUSION</b>	
<b>POPULATION</b>	Sujets non humains
<b>INTERVENTION</b>	Études qui ont eu recours aux interventions multimodales et dans lesquelles il est impossible de reconnaître les résultats attribuables à l'utilisation des immunoglobulines humaines
<b>LANGUE</b>	Autre langue que le français et l'anglais

1. Le type de plan (devis) d'étude recherché varie selon les questions de recherche puisqu'il a été prévu de procéder selon un processus itératif basé sur la pertinence et la qualité de l'information trouvée, suivant la hiérarchie du type d'étude le plus optimal ([annexe B](#)). Pour la revue systématique sur la maladie de Kawasaki, la sélection des études a été faite en tenant compte du type d'étude le plus optimal pour évaluer l'efficacité et l'innocuité. Ainsi, seuls les revues systématiques et les essais cliniques à répartition aléatoire ont été retenus.
2. Pour les myosites, une mise à jour de la littérature a 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 immunoglobulines en neurologie publié en 2017 [INESSS, 2017a].

**Tableau 3 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents présentant des recommandations**

<b>CRITÈRES D'INCLUSION</b>	
<b>POPULATION</b>	Enfants et adultes dont l'état clinique correspond à l'une des 34 indications en rhumatologie mentionnées dans le tableau 1
<b>INTERVENTION</b>	Immunoglobulines humaines non spécifiques, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse et immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée
<b>PROFESSIONNELS</b>	Médecins spécialistes, omnipraticiens
<b>RÉSULTATS D'INTÉRÊT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommandations d'usage</li> <li>• Doses et fréquences d'administration</li> <li>• Contre-indications et précautions à prendre</li> <li>• Durée du traitement</li> <li>• Critères d'amorce, de suivi et d'arrêt du traitement</li> </ul>
<b>MILIEU ET CONTEXTE</b>	Milieu hospitalier et ambulatoire
<b>ANNÉE DE PUBLICATION</b>	Janvier 2010 à juillet 2020 <sup>3</sup>
<b>CRITÈRES D'EXCLUSION</b>	
<b>POPULATION</b>	Sujets non humains
<b>LANGUE</b>	Autre langue que le français et l'anglais
<b>QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE</b>	Document présentant des recommandations dont la qualité méthodologique est jugée insuffisante selon la grille d'évaluation AGREE GRS

3. Pour les myosites, une mise à jour des guides de pratique clinique a 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 immunoglobulines en neurologie publié en 2017 [INESSS, 2017a].

## 1.4. Appréciation des publications

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

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

- AGREE GRS (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Global Rating Scale Instrument*) pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2010];
- R-AMSTAR (*Revised Assessing of Multiple Systematic Reviews*) pour évaluer la qualité des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010];
- la liste CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour évaluer la qualité des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ou non aléatoire (ECRNA) [CASP-ECRA, 2018];
- la liste CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour évaluer la qualité des études observationnelles (cohorte) [CASP-cohorte, 2018];

- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) servant à évaluer la qualité des études quasi expérimentales comparatives avant-après [ASPC, 2014].

## 1.5. Extraction de l'information

L'extraction des données a été effectuée par une professionnelle scientifique à l'aide des formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques études pour en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par une deuxième professionnelle scientifique.

## 1.6. Analyse et synthèse des données

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

## 1.7. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

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

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



**Tableau 4 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**

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

## 1.8. Validation

Le présent rapport a été envoyé à trois lecteurs externes pour qu'ils évaluent la qualité scientifique du document. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur engagement dans le domaine concerné; 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.

## 2. RÉSULTATS

### 2.1. Description des études repérées

La recherche de l'information scientifique a permis de repérer 50 publications, parmi lesquelles 40 études primaires et 10 revues systématiques d'études primaires ont été retenues. L'information tirée de ces études a été extraite et présentée aux sections [2.2](#) à [2.3](#) de ce rapport. Le nombre d'études retenues pour chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous :

- Polyarthrite rhumatoïde : 3
- Arthrite juvénile idiopathique : 2
- Maladie de Still de l'adulte : 0
- Cryopyrinopathies : 0
- Dermatomyosite : 1
- Myosite à corps d'inclusion : 0
- Myosite nécrosante : 0
- Polymyosite : 0
- Lupus érythémateux disséminé : 9
- Lupus cutané : 2
- Lupus néonatal : 0
- Scléroses systémiques diffuse ou limitée : 7
- Sclérodermie localisée (morphée) : 0
- Fasciite éosinophilique : 0
- Syndrome de Sjögren : 4
- Syndrome des antiphospholipides : 2
- Syndrome de chevauchement : 0
- Syndrome de Sneddon : 0
- Artérite de Takayasu : 0
- Artérite temporale : 0
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite : 2
- Granulomatose avec polyangéite : 4
- Maladie de Behçet : 0
- Maladie de Kawasaki : 12
- Polyangéite microscopique : 3
- Polyartérite noueuse : 0
- Syndrome de Cogan : 0
- Syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique : 1
- Syndrome de Susac : 1
- Vasculite à IgA : 0
- Vasculite leucocytoclasique : 0
- Vasculite lymphocytaire : 0
- Vasculite primaire du système nerveux central : 0
- Vasculopathie au lévamisole : 0

L'information tirée des 23 GPC, dont 3 GPC nationaux sur l'utilisation des immunoglobulines (Canada, Australie, Royaume-Uni), a également été extraite et présentée dans la [section 2.4](#) de ce rapport. Le nombre de guides retenus sur chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous :

- Polyarthrite rhumatoïde : 4
- Arthrite juvénile idiopathique : 3
- Maladie de Still de l'adulte : 1
- Cryopyrinopathies : 0
- Dermatomyosite : 7
- Myosite à corps d'inclusion : 4
- Myosite nécrosante : 2
- Polymyosite : 4
- Lupus érythémateux disséminé : 7
- Lupus cutané : 1
- Lupus néonatal : 0
- Scléroses systémiques diffuse ou limitée : 2
- Sclérodémie localisée (morphée) : 2
- Fasciite éosinophilique : 0
- Syndrome de Sjögren : 4
- Syndrome des antiphospholipides : 3
- Syndrome de chevauchement : 0
- Syndrome de Sneddon : 0
- Artérite de Takayasu : 0
- Artérite temporale : 0
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite : 5
- Granulomatose avec polyangéite : 6
- Maladie de Behçet : 2
- Maladie de Kawasaki : 8
- Polyangéite microscopique : 5
- Polyartérite noueuse : 1
- Syndrome de Cogan : 0
- Syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique : 0
- Syndrome de Susac : 2
- Vasculite à IgA : 1
- Vasculite leucocytoclasique : 0
- Vasculite lymphocytaire : 0
- Vasculite primaire du système nerveux central : 1
- Vasculopathie au lévamisole : 0

Le processus de sélection des études, sous forme de diagramme de flux, la liste des études exclues et les raisons de leur exclusion (voir l'[annexe C](#)) ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents retenus (voir l'[annexe D](#)) sont présentés dans les annexes de ce rapport.

## 2.2. Efficacité des IgIV

### 2.2.1. Polyarthrite rhumatoïde

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir deux essais cliniques à répartition aléatoire qui ont évalué l'efficacité des IgIV pour traiter la polyarthrite rhumatoïde [Bagge *et al.*, 1996; Kanik *et al.*, 1996]. Les deux études ont comparé l'efficacité des IgIV à celle d'un placebo pour traiter une polyarthrite rhumatoïde par injection systémique à une dose de 5 mg/kg toutes les trois semaines chez des personnes résistantes à d'autres options thérapeutiques [Kanik *et al.*, 1996] ou par injection intra-articulaire à une dose de 1 g diluée dans 10 mL de solution physiologique [Bagge *et al.*, 1996]. Ces deux études, qui ont porté sur des petits groupes de participants, ont analysé l'efficacité des IgIV sur un total de 31 personnes.

Dans l'ECRA réalisé par Kanik et ses collaborateurs, les résultats n'ont indiqué aucune différence concernant l'activité de la maladie, le gonflement articulaire ou le niveau de douleur articulaire ressentie chez les personnes traitées avec des IgIV ou un placebo entre la 1<sup>re</sup> et la 7<sup>e</sup> semaine de traitement [Kanik *et al.*, 1996]. En ce qui concerne le niveau de santé global, les résultats du questionnaire *Health Assessment Questionnaire* n'ont également indiqué aucune différence chez les personnes traitées avec des IgIV ou un placebo entre la 1<sup>re</sup> et la 7<sup>e</sup> semaine de traitement [Kanik *et al.*, 1996]. Le degré d'activité inflammatoire de la maladie a également été évalué selon la vitesse de sédimentation des érythrocytes et le taux de protéine C réactive. Encore une fois, aucune différence n'a été observée chez les personnes traitées avec des IgIV ou un placebo entre la 1<sup>re</sup> et la 7<sup>e</sup> semaine de traitement [Kanik *et al.*, 1996].

Dans l'étude de Bagge et ses collaborateurs, les IgIV et le placebo n'ont pas été injecté de manière systémique, mais directement dans l'articulation des personnes traitées [Bagge *et al.*, 1996]. L'efficacité des traitements a ensuite été analysée par résonance magnétique en mesurant l'hydrops, le kyste de Baker et le pannus synovial. Aucune différence significative relative à l'amélioration ou à la détérioration de ces trois signes cliniques n'a été observée entre les personnes traitées avec des IgIV ou celles traitées avec un placebo, sans analyse statistique associée [Bagge *et al.*, 1996]. Les auteurs ont conclu que l'administration intra-articulaire des IgIV à des personnes atteintes d'arthrite rhumatoïde n'affecte pas le degré de la synovite durant la période de suivi, soit deux à trois semaines après le traitement [Bagge *et al.*, 1996].

Une revue systématique de la littérature qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des IgIV chez des personnes atteintes d'arthrite rhumatoïde a été repérée [Katz-Agranov *et al.*, 2015]. La revue a répertorié quatre études qui ont évalué l'efficacité des IgIV pour traiter une polyarthrite rhumatoïde sévère et réfractaire aux traitements standards [Katz-Agranov *et al.*, 2015]. Les IgIV ont été administrées généralement à une dose comprise entre 1,5 à 2 g/kg. Néanmoins, une étude a utilisé une dose très faible d'IgIV, soit 5 mg/kg. Les auteurs de cette revue ont conclu, à la suite de leur analyse, que les IgIV peuvent être une option thérapeutique efficace pour les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde qui ne répondent pas aux agents de première ou deuxième intention, ou qui

refusent ces traitements par crainte d'effets indésirables, ou pour qui l'utilisation de médicaments antirhumatismaux ou biologiques est contre-indiqué ou intolérable.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été jugé faible (voir le tableau E-1 de l'[annexe E](#)).

**En résumé...**

- ✓ Selon les documents retenus concernant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde :
  - Aucune différence significative concernant le gonflement articulaire, la douleur articulaire, l'activité de la maladie et l'évaluation du niveau de santé globale n'a été observée entre les personnes traitées avec des IgIV et celles traitées avec un placebo (**niveau de preuve faible**).
  - Aucune différence significative concernant l'amélioration, la stabilisation ou la détérioration de l'hydrops, du kyste de Baker et du pannus synovial n'a été observée entre les personnes traitées avec des IgIV et celles traitées avec un placebo (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 5 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo chez des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde**

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité des <b>IgIV vs placebo</b> chez des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde résistante à d'autres traitements								
Kanik 1996 Non indiqué	ECRA 1 seul site	Personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde réfractaire aux options thérapeutiques standards.  <u>Âge moyen :</u> IgIV : 53,4 ± 13,4 ans Placebo : 49,4 ± 10,8 ans  <u>Sexe :</u> IgIV : 8F/2H Placebo : 10F/0H	n = 20  IgIV : 10  Placebo : 10	<b>IgIV :</b> 5 mg/kg administrées une fois toutes les 3 semaines durant une période de 15 semaines  <b>Placebo :</b> albumine 5 mg/kg administrée une fois toutes les 3 semaines durant une période de 15 semaines	<b>Vitesse de sédimentation des érythrocytes (mm/heure) :</b> semaine 1 : semaine 7 :  <b>Taux de protéine C réactive (mg/dl) :</b> semaine 1 : semaine 7 :  <b>Score de gonflement articulaire (0-66) :</b> semaine 1 : semaine 7 :  <b>Score de douleur articulaire (0-24) :</b> semaine 1 : semaine 7 :  <b>Questionnaire évaluation de la santé (HAQ= Health Assessment Questionnaire) (0-24) :</b> semaine 1 : semaine 7 :  <b>Activité de la maladie :</b> Évaluation du médecin (0-4) : semaine 1 : semaine 7 :  Évaluation du patient (0-10) : semaine 1 : semaine 7 :	44 ± 19 56 ± 27  4,3 ± 2,2 3,9 ± 2,2  34 ± 16 32 ± 21  45 ± 18 49 ± 32  9,9 ± 2,0 9,3 ± 3,6  2,4 ± 0,8 2,6 ± 0,9  5,8 ± 1,9 5,6 ± 2,7	60 ± 36 38 ± 28  3,7 ± 2,4 2,3 ± 1,5  41 ± 20 41 ± 27  48 ± 28 45 ± 30  9,8 ± 3,5 9,7 ± 5,2  2,4 ± 0,5 2,1 ± 1,1  5,8 ± 1,6 6,9 ± 3,8	
Comparaison de l'efficacité des <b>IgIV vs placebo</b> chez des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde								
Bagge 1996 Suède	ECRA 1 seul site	Personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde.  <u>Âge moyen :</u> 56,2 ans  <u>Sexe :</u> aucune information	n = 11  IgIV : 6  Placebo : 5	<b>IgIV :</b> injection intra-articulaire des Ig dose de 1g d'Ig dans 10 mL de solution physiologique  <b>Placebo :</b> injection intra-articulaire 10 mL de solution physiologique	<b>Présence d'hydrops selon l'imagerie par résonance magnétique (IRM) :</b>  Nombre de personnes avec une amélioration : Nombre de personnes sans changement : Nombre de personnes avec une détérioration :	1/6 4/6 1/6	3/5 1/5 0/5	

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					<b>Présence de kyste de Baker selon IRM :</b> Nombre de personnes avec une amélioration : Nombre de personnes sans changement : Nombre de personnes avec une détérioration :	0/2 2/2 0/2	1/2 1/2 0/2	
					<b>Présence d'un pannus synovial (épaississement de la membrane synoviale) visible à l'IRM :</b> Nombre de personnes avec une amélioration : Nombre de personnes sans changement : Nombre de personnes avec une détérioration :	1/6 4/6 1/6	1/5 4/5 0/5	
					<b>Jugement global selon l'IRM:</b> Nombre de personnes avec une amélioration : Nombre de personnes sans changement : Nombre de personnes avec une détérioration :	2/6 3/6 1/6	3/5 2/5 0/5	
					<b>Nombre de personnes durant l'examen clinique :</b> Avec une diminution de l'effusion du genou affecté : Sans changement :	2/6 4/6	0/5 5/5	

### 2.2.2. Arthrite juvénile idiopathique

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir un ECRA et une étude quasi expérimentale comparative avant-après qui ont évalué l'efficacité des IgIV pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique [Roifman, 1995; Silverman *et al.*, 1994]. L'ECRA avait pour objectif de comparer l'efficacité des IgIV administrées à une dose de 1,5 g/kg toutes les 2 semaines durant 2 mois, puis tous les mois durant 4 mois comparativement à un placebo constitué de 0,1 % de solution d'albumine chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique non contrôlée par des traitements standards [Silverman *et al.*, 1994]. L'étude quasi expérimentale comparative avant-après a porté sur l'efficacité des IgIV concernant des paramètres inflammatoires avant et après l'administration des IgIV à des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique également non contrôlée par un traitement [Roifman, 1995]. Aucune information sur la posologie des IgIV n'a été répertoriée dans cette étude. Au total, 39 personnes ont été incluses dans ces deux études.

Dans l'ECRA réalisé par Silverman et ses collaborateurs, les résultats n'ont indiqué aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de personnes présentant une amélioration, une stabilisation ou une détérioration des symptômes de la maladie [Silverman *et al.*, 1994]. Toutefois, le nombre d'articulations avec une arthrite active a diminué de 2 chez les personnes traitées avec des IgIV, alors qu'il n'a diminué que de 1 chez celles traitées avec un placebo, sans que cette différence ait été statistiquement significative [Silverman *et al.*, 1994]. De plus, le score globale de sévérité de la maladie a diminué seulement de 5,5 dans le groupe traité avec des IgIV, alors qu'il a diminué de 18 dans le groupe traité avec un placebo [Silverman *et al.*, 1994]. Néanmoins, le nombre de jours de fièvre a diminué de 4,9 jours chez les enfants traités avec des IgIV, alors qu'il n'a diminué que de 0,3 jour chez les enfants traités avec un placebo, sans que cette différence soit toutefois statistiquement significative ( $p = 0,18$ ) [Silverman *et al.*, 1994].

En ce qui concerne le taux d'inflammation, les résultats de l'étude de Roifman ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative du taux d'hémoglobine qui est passé de  $84,4 \pm 11$  g/l avant le traitement à  $104,4 \pm 16$  g/l après l'administration des IgIV ( $p < 0,025$ ) et une diminution du taux de sédimentation des érythrocytes qui est passé de  $87,5 \pm 31$  mm/heure avant le traitement à  $23,9 \pm 13$  mm/heure après l'administration des IgIV ( $p < 0,005$ ) [Roifman, 1995].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique a été jugé faible (voir le tableau E-2 de l'[annexe E](#)).



### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus concernant le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique :
  - Aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de personnes avec une amélioration ou une stabilisation de la maladie n'a été observée chez les enfants traités avec des IgIV comparativement à ceux traités avec un placebo (**niveau de preuve faible**).
  - La diminution de la sévérité de la maladie a été plus importante dans le groupe traité avec un placebo comparativement à celui traité avec des IgIV (**niveau de preuve faible**). Toutefois, aucune analyse statistique n'a été réalisée à cet égard.
  - La diminution du nombre de jours de fièvre a été statistiquement plus élevée chez les enfants traités avec des IgIV comparativement à ceux traités avec un placebo (**niveau de preuve faible**).
  - Une augmentation statistiquement significative du taux d'hémoglobine ainsi qu'une diminution statistiquement significative du taux de sédimentation des érythrocytes ont été observées entre les périodes avant et après l'administration des IgIV (**niveau de preuve faible**).



### 2.2.3. Maladie de Still de l'adulte

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la maladie de Still de l'adulte n'a été retenue.

### 2.2.4. Cryopyrinopathies

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une cryopyrinopathie n'a été retenue.

### 2.2.5. Dermatomyosite

La mise à jour de la littérature a permis de recenser une seule étude de cohorte qui a évalué l'efficacité des IgIV pour traiter la dermatomyosite comparativement à aucun traitement par IgIV [Wolstencroft *et al.*, 2018]. Toutefois, un traitement concomitant avec différentes options thérapeutiques a pu être employé, comme les médicaments antimalaria, le mofétilmycophénolate, le méthotrexate et les corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse [Wolstencroft *et al.*, 2018]. Aucune précision sur la posologie employée pour les IgIV, ni pour les différents traitements concomitants possibles, n'a été présentée dans l'étude. L'efficacité du traitement aux IgIV a été analysée sur seulement 18 personnes et aucun traitement par IgIV sur 56 personnes.

En ce qui concerne la gravité de la maladie, les résultats n'ont montré aucune différence relative à la sévérité de la dermatomyosite, mesurée selon l'indice *Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index* (CDASI) entre le groupe traité aux IgIV et celui non traité aux IgIV [Wolstencroft *et al.*, 2018].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de la dermatomyosite a été jugé faible (voir le tableau E-3 de l'[annexe E](#)).

#### En résumé...

- ✓ Selon le document retenu lors de la mise à jour de la littérature et concernant le traitement de la dermatomyosite :
  - Aucune différence statistiquement significative concernant la sévérité de la maladie n'a été observée entre le groupe traité avec des IgIV et celui non traité avec des IgIV (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 7 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à différentes options thérapeutiques chez des personnes atteintes de dermatomyosite**

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité des <b>IgIV vs pas de traitement avec IgIV</b> chez des personnes atteintes de dermatomyosite								
Wolstencroft 2018 États-Unis (2007-2016)	Étude de cohorte 1 seul site	Personnes atteintes de dermatomyosite avec CDASI $\geq$ 12 ( <i>Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index</i> )  <u>Âge moyen :</u> 54 $\pm$ 13 ans  <u>Sexe :</u> 58F/16H	n = 74 IgIV : 18  Comparateur : 56  Mofétilmycophénolate : 27 Méthotrexate : 29 Antimalaria :28	<b>IgIV :</b> aucune information, traitement concomitant possible avec antimalaria, mofétilmycophénolate, méthotrexate corticostéroïdes.  <b>Comparateur :</b> sans traitement avec IgIV, traitement possible avec antimalaria, mofétilmycophénolate, méthotrexate corticostéroïdes.	<b>Valeur médiane de l'indice de gravité de la maladie (CDASI-a) :</b> après traitement :  <b>Nombre médian d'échecs des traitements oraux systémiques :</b>	26  2,5	23  2,0	p = 0,23  p = 0,19

### **2.2.6. Myosite à corps d'inclusion**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la myosite à corps d'inclusion n'a été retenue à la suite de la mise à jour de la littérature.

### **2.2.7. Myosite nécrosante**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la myosite nécrosante n'a été retenue à la suite de la mise à jour de la littérature.

### **2.2.8. Polymyosite**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la polymyosite n'a été retenue à la suite de la mise à jour de la littérature.

### **2.2.9. Lupus érythémateux disséminé**

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir un ECRA [Boletis *et al.*, 1999], quatre études de cohorte [Nieto-Aristizabal *et al.*, 2019; Sherer *et al.*, 2008; Monova et Monov, 2006; Kamali *et al.*, 2005] et deux études quasi expérimentales comparatives avant-après [Levy *et al.*, 1999; Schroeder *et al.*, 1996] qui ont porté sur l'efficacité des IgIV pour traiter le lupus érythémateux disséminé. Au total, six études ont comparé l'efficacité des IgIV pour traiter les personnes qui avaient reçu un diagnostic de lupus érythémateux disséminé et qui présentaient, dans certains cas, une résistance aux traitements standards [Nieto-Aristizabal *et al.*, 2019; Camara *et al.*, 2014; Sherer *et al.*, 2008; Kamali *et al.*, 2005; Levy *et al.*, 1999; Schroeder *et al.*, 1996]. Deux autres études ont comparé l'efficacité des IgIV à celle d'un traitement par immunosuppresseur chez des personnes atteintes de néphropathie lupique, une complication fréquente du lupus érythémateux disséminé [Monova et Monov, 2006; Boletis *et al.*, 1999]. Les IgIV ont été administrées généralement à une dose de 2 g/kg divisée durant 2 à 5 jours et répétée tous les mois, mais celle-ci pouvait être inférieure dans certaines études, soit 0,255 g/kg et 0,5 g/kg par cycle de traitement. La dose d'immunosuppresseurs administrée dans les groupes comparateurs des études était de 1 g répétée toutes les semaines ou de 1 g/mm<sup>2</sup> répétée tous les 2 mois pour le cyclophosphamide et de 2 mg/kg/jour pour l'azathioprine. Ces huit études, qui ont parfois porté sur des petits groupes de participants, ont analysé l'efficacité des IgIV sur un total de 358 personnes.

Les résultats de l'étude réalisée par Monova et Monov n'ont indiqué aucune différence significative concernant le nombre de rémissions complètes ou partielles, le nombre de rechutes rénales ou le nombre de décès entre les personnes traitées avec des IgIV ou avec un immunosuppresseur [Monova et Monov, 2006]. En ce qui concerne le taux de créatinine, les données scientifiques ont mis en évidence une diminution statistiquement significative de la créatine entre les périodes avant et après le traitement avec des IgIV ou avec un immunosuppresseur ( $p < 0,001$ ) [Monova et Monov, 2006]. En outre, l'efficacité des immunosuppresseurs et des IgIV a semblé comparable quant à la diminution du taux de créatinine et de protéinurie entre les périodes avant et après les traitements [Monova et Monov, 2006; Boletis *et al.*, 1999].

En ce qui concerne le niveau d'activité de la maladie, Monova et Monov ont observé une diminution de l'activité du lupus érythémateux disséminé d'un facteur d'environ 5 avant et après le traitement avec les IgIV ou avec les immunosuppresseurs, indiquant ainsi une efficacité comparable des deux traitements [Monova et Monov, 2006]. Les résultats de cinq études ont également mis en évidence une diminution de l'activité du lupus érythémateux disséminé d'un facteur variant de 2 à 5 entre les périodes avant et après le traitement avec des IgIV, dont la différence est trouvée statistiquement significative dans quatre études ( $p = 0,0271$ ,  $p = 0,02$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,01$ ) [Nieto-Aristizabal *et al.*, 2019; Sherer *et al.*, 2008; Kamali *et al.*, 2005; Levy *et al.*, 1999; Schroeder *et al.*, 1996].

Deux revues systématiques de la littérature qui avaient pour objectif d'évaluer les risques et les bénéfices des IgIV pour traiter des personnes atteintes de néphrite lupique [Wenderfer et Thacker, 2012] ou de lupus érythémateux disséminé [Sakthiswary et D'Cruz, 2014] ont été repérées. En général, les IgIV étaient administrées à une dose de 0,4 g/kg durant 5 jours et répétées tous les mois. Wenderfer et Thacker ont conclu dans leur revue que le traitement avec des IgIV semblait prometteur pour réduire les dépôts immunitaires dans les reins et la protéinurie ainsi que pour améliorer la fonction rénale et réduire la dose de corticostéroïdes nécessaire pour stabiliser la maladie [Wenderfer et Thacker, 2012]. Toutefois, ils ont ajouté que les IgIV ont été associées à des effets indésirables sur les reins, dont une nécrose tubulaire aiguë [Wenderfer et Thacker, 2012]. Malgré ces risques, les auteurs ont recommandé l'usage des IgIV en option de traitement chez des personnes atteintes de néphrite lupique qui étaient réfractaires au traitement de première intention [Wenderfer et Thacker, 2012]. Dans la revue de Sakthiswary et D'Cruz, les analyses réalisées ont montré que le traitement aux IgIV était associé à une réduction significative de l'activité de la maladie (diminution moyenne 0,584,  $p = 0,002$ , IC 95 %, 0,221-0,945) et à une diminution de la dose de corticostéroïdes administrée quotidiennement [Sakthiswary et D'Cruz, 2014]. De plus, le taux des protéines du complément a augmenté de manière significative de 30,9 % ( $p = 0,001$ , 95 % CI, 22,1-41,3) chez les personnes traitées aux IgIV alors qu'aucune différence significative n'a été observée sur le taux d'auto-anticorps [Sakthiswary et D'Cruz, 2014]. À la suite de leur analyse, les auteurs ont conclu que les IgIV étaient efficaces pour réduire l'activité de la maladie, augmenter le taux de protéines du complément en circulation et diminuer le taux de protéinurie [Sakthiswary et D'Cruz, 2014].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement du lupus érythémateux disséminé a été jugé de modéré à faible (voir le tableau E-4 de l'[annexe E](#)).

### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus concernant le traitement du lupus érythémateux disséminé :
  - Aucune différence significative concernant le nombre de rémissions, de rechutes rénales ou le nombre de personnes décédées ou en phase terminale de la maladie n'a été observée chez des personnes atteintes de néphropathie lupique et traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées avec un immunosuppresseur (**niveau de preuve faible**).
  - Les taux de créatinine et de protéinurie ont diminué entre la période précédant le traitement et la période de traitement avec des IgIV ou avec des immunosuppresseurs (**niveau de preuve faible**). Cette différence a été retrouvée statistiquement significative pour le taux de créatinine dans une étude. Aucune différence significative pour ces deux paramètres biologiques n'a été observée entre les personnes traitées avec des IgIV et celles traitées avec des immunosuppresseurs (**niveau de preuve faible**).
  - L'activité du lupus érythémateux disséminé a statistiquement diminué d'un facteur de 3 entre les périodes avant et après le traitement avec des IgIV (**niveau de preuve modéré**). L'efficacité des IgIV et des immunosuppresseurs sur le niveau d'activité de la maladie a semblé similaire entre les deux traitements, diminuant d'un facteur 3 la gravité du lupus érythémateux disséminé (**niveau de preuve faible**).





Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après IgIV</b> chez des personnes atteintes de lupus érythémateux systémique								
Sherer 2008 Israël	Étude de cohorte rétrospective  Aucune information	Personnes avec un diagnostic de lupus érythémateux systémique.  <b>Âge moyen :</b> 40 ± 15 ans <b>Sexe :</b> 55F/7H	n = 62  IgIV : 62  Comparateur : 62	<b>IgIV :</b> 0,5 g/kg dose répétée toutes les 5 ± 2 semaines durant 6 ± 6 cycles  <b>Comparateur :</b> avant IgIV	<b>Index d'activité du lupus érythémateux systémique :</b>	5,2 ± 5,7 (après 8,2 mois de traitement aux IgIV)	15 ± 7,8	
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après IgIV</b> chez des personnes atteintes de lupus érythémateux systémique								
Kamali 2005 Turquie (1994-2000)	Étude de cohorte rétrospective  1 seul site	Personnes atteintes d'un lupus érythémateux systémique, résistante aux traitements standards  <b>Âge moyen :</b> 21-55 ans <b>Sexe :</b> 6F/2H	n = 8  IgIV : 8 Comparateur : 8	<b>IgIV :</b> 400 mg/kg durant 5 jours consécutifs. Le traitement est répété tous les mois jusqu'à une rémission de la maladie.  <b>Comparateur :</b> avant IgIV	<b>Score moyen d'activité du lupus :</b>	6,5 (0-39)	18,5 (1-43)	p = 0,02
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après IgIV</b> chez des personnes atteintes de lupus érythémateux systémique								
Levy 1999 Israël	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  Non indiqué	Personnes avec un diagnostic de lupus érythémateux disséminé  <b>Âge moyen :</b> Aucune information <b>Sexe :</b> Aucune information	n = 9 ou 15  IgIV : 9 ou 15 Comparateur : 9 ou 15	<b>IgIV :</b> 2 g/kg soit 400 mg/kg durant 5 jours, traitement répété au mois  <b>Comparateur :</b> avant IgIV (aucun traitement ou prednisone seule ou en combinaison avec cyclophosphamide, hydroxychloroquine, aspirine)	<b>Score d'activité du lupus systémique (9 personnes) :</b>  <b>Dose de prednisolone (mg/jour) (15 personnes) :</b>	4 ± 2,9  13,8 ± 16,7	19,3 ± 4,7  29,7 ± 18,2	p < 0,0001  p = 0,02
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après IgIV</b> chez des personnes atteintes de lupus érythémateux systémique								
Nieto-Aristizabal 2019 Colombie (2011-2018)	Étude de cohorte  1 seule site	Personnes avec un diagnostic de lupus érythémateux disséminé présentant un échec aux traitements standards (antimalaria, corticostéroïdes, cyclophosphamides, mycophénolate de mofétil et thérapie d'échange plasmatique)  <b>Âge médian :</b> 29 ans (21-36 ans) <b>Sexe :</b> 53F/10H	n = 63  IgIV : 63 Comparateur : 63	<b>IgIV :</b> 2 g/kg, dose divisée durant 2 à 5 jours à chaque cycle, en association avec de l'héparine et des corticostéroïdes  <b>Comparateur :</b> avant IgIV	<b>Index d'activité du lupus érythémateux systémique :</b> Personne traitée 1 x aux IgIV : Personne traitée 2 x ou plus aux IgIV :  Personnes avec thrombocytopénie immune : hypogammaglobulinémie : infection : bicytopénie : anémie hémolytique immune : réfractaire :	10  18  6 (2-16) 10,5 (0-17,5) 13 (6,5-19,5) 13 (7,5-15,5) 4 (2-8) 20,5 (12-23)	15  23  11,5 (3-23) 10,5 (5-18,5) 18,5 (14-22,5) 13,5 (11-16) 12 (11-15) 25 (15-28)	p = 0,0271  p = 0,0969  p = 0,0021 p = 0,0096 p = 0,1366 p = 0,2008 p = 0,0568 p = 0,0947

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après IgIV</b> chez des personnes atteintes de lupus érythémateux systémique								
Schroeder 1996 Allemagne	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	Personnes atteintes de lupus érythémateux disséminé  <b>Âge médian :</b> 28 ans (16-55 ans)  <b>Sexe :</b> 12F	n = 12  IgIV : 12 Comparateur : 12	<b>IgIV :</b> 30 g d'IgIV sulfonées durant 4 jours consécutifs à J1 et J21  <b>Comparateur :</b> avant les IgIV  Durant les 4 semaines précédant le traitement aux IgIV et les 6 semaines qui suivent l'administration des IgIV, les personnes sont traitées également avec prednisolone (100 mg/jour) ou azathioprine (100 mg/jour) ou hydroxychloroquine (200 mg/jour).	<b>Taux d'hémoglobine (g/l) avant traitement :</b> 1 semaine après traitement : 104 (85-131) 3 semaines après traitement : 115 (95-131)  <b>Score d'activité du lupus avant traitement :</b> 6 semaines après traitement : 5,25 (0-10)  <b>Taux anticorps antinucléaires et ADN double brin (unités/ml) :</b> 267,4 (11-1091)	114 (85-141)  7,33 (3-15)  300,7 (13-1400)	p < 0,01  p < 0,08	
Comparaison de l'efficacité <b>IgIV vs cyclophosphamide</b> chez des personnes atteintes de lupus érythémateux systémique								
Boletis 1999 Grèce  (1994-1997)	ECRA  Non indiqué	Personnes atteintes d'une néphrite lupique qui ont répondu à un traitement combinant la cyclophosphamide et la prednisone durant les 6 mois précédant l'étude.  <b>Âge médian :</b> 31 ans (SD 10,8)  <b>Sexe :</b> 9F/5H	n = 14  IgIV : 5 Comparateur : 9	<b>IgIV :</b> 400 mg/kg tous les mois durant 18 mois  <b>Comparateur :</b> cyclophosphamide 1 g/m <sup>2</sup> tous les 2 mois durant 6 mois, puis tous les 3 mois durant 1 an	<b>Variation du taux de créatinine (µmol/l) :</b> -8  <b>Variation du débit d'élimination de la créatinine (ml/min) :</b> 4  <b>Changement moyen de protéinurie (g/jour) :</b> 0,23  <b>Dose cumulative de prednisone durant 18 mois (mg) :</b> 3334	- 8  8  0,40  4719	p = 0,83  p = 0,80  p = 0,71  p = 0,25	

### 2.2.10. Lupus cutané

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une étude quasi expérimentale non comparative avant-après qui a évalué l'efficacité des IgIV pour traiter un lupus cutané qui n'avait pas répondu aux traitements standards [Ky *et al.*, 2015]. Les IgIV ont été administrées à une dose de 0,5 g/kg durant 4 jours consécutifs. Le traitement a été répété tous les mois pour une durée totale de 3 mois. L'efficacité du traitement aux IgIV a été analysée sur un total de 16 personnes seulement.

Selon l'indice *Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index* (CLASI), le niveau d'activité de la maladie a diminué d'une valeur initiale de 100 % avant le traitement à une valeur de 68 % 5 mois après le début de l'administration des IgIV. Cette diminution de l'activité de la maladie est restée constante jusqu'à la fin du suivi [Ky *et al.*, 2015]. De plus, l'effet du lupus cutané sur la qualité de vie des personnes semble avoir diminué, selon le questionnaire *Skindex-29*, passant d'une valeur initiale de 100 % avant le traitement (effet négatif sur la qualité de vie) à une valeur de 79 % (effet positif sur la qualité de vie), 4 mois après le début de l'administration des IgIV [Ky *et al.*, 2015]. Après l'arrêt du traitement aux IgIV, la qualité de vie globale semble se détériorer de nouveau, ce qui traduit une efficacité transitoire des IgIV.

Une revue systématique de la littérature avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de différents traitements sur les symptômes cutanés de la maladie chez des personnes atteintes d'un lupus cutané avec ou sans un lupus érythémateux disséminé [Fairley *et al.*, 2020]. La revue systématique a retenu 107 études qui ont évalué l'efficacité de 11 traitements différents chez 7 343 personnes [Fairley *et al.*, 2020]. À la suite de l'analyse des preuves scientifiques, les auteurs ont conclu que les données sur l'efficacité des IgIV pour traiter un lupus cutané étaient contradictoires. Néanmoins certaines études de cas ont montré une preuve de l'efficacité des IgIV chez les personnes réfractaires à d'autres options thérapeutiques [Fairley *et al.*, 2020]

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement du lupus cutané a été jugé faible (voir le tableau E-5 de l'[annexe E](#)).

#### En résumé...

- ✓ Selon le document retenu concernant le traitement du lupus cutané :
  - L'activité du lupus cutané a diminué entre les périodes avant et après l'administration des IgIV, mais également après l'arrêt des IgIV, sans que toutefois une analyse statistique ait été réalisée (**niveau de preuve faible**).
  - La qualité de vie des personnes traitées avec des IgIV a augmenté entre les périodes avant et après l'administration des IgIV, sans qu'une analyse statistique ait été réalisée (**niveau de preuve faible**). Cette amélioration n'a pas perduré après l'arrêt des IgIV.

**Tableau 9 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV chez des personnes atteintes de lupus cutané**

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après des IgIV</b> chez des personnes atteintes d'un lupus érythémateux systémique								
Ky 2015 États-Unis	Étude quasi expérimentale non comparative avant-après  1 seul site	Personnes atteintes d'un lupus érythémateux cutané qui n'ont pas répondu aux traitements standards  <u>Âge moyen</u> : 19-70 ans <u>Sexe</u> : 15F/1H	n = 16  IgIV : 16 Comparateur : 16	<b>IgIV</b> : 500 mg/kg/jour durant 4 jours consécutifs. La dose est répétée tous les mois pour 3 mois.  <b>Comparateur</b> : avant le traitement aux IgIV	<b>Index d'activité du lupus érythémateux cutané (CLASI-A)</b> : avant traitement : Baseline : après 1 mois traitement : après 2 mois traitement : après 3 mois traitement : après 1 mois sans traitement : après 2 mois sans traitement : après 3 mois sans traitement : après 4 mois sans traitement : après 5 mois sans traitement :  <b>Score du questionnaire Skindex-29</b> : avant traitement : Baseline : après 1 mois traitement : après 2 mois traitement : après 3 mois traitement : après 1 mois sans traitement : après 2 mois sans traitement : après 3 mois sans traitement : après 4 mois sans traitement : après 5 mois sans traitement :  (Résultats exprimés en valeur moyenne relative par rapport à la valeur avant le traitement pour le test correspondant, prise à 100 %.)	94 % (n=14) 84 % (n=14) 94 % (n=12) 86 % (n=9) 85 % (n=6) 72 % (n=6) 68 % (n=6) 81 % (n=5) 71 % (n=6)	100 % (n=16)	100 % (n=16)

### 2.2.11. Lupus néonatal

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter le lupus néonatal n'a été retenue.

### 2.2.12. Sclérose systémique diffuse ou limitée

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir un ECRA [Takehara *et al.*, 2013], trois études de cohorte [Chaigne *et al.*, 2020; Sanges *et al.*, 2017; Raja *et al.*, 2016] et trois études quasi expérimentales comparatives avant-après, associées pour une étude à une comparaison avec des groupes historiques [Poelman *et al.*, 2015; Nacci *et al.*, 2007; Levy *et al.*, 2004], qui ont évalué l'efficacité des IgIV pour traiter une sclérose systémique. Plus particulièrement, trois études ont analysé l'efficacité des IgIV pour traiter des personnes atteintes de sclérose systémique réfractaire à d'autres options thérapeutiques [Raja *et al.*, 2016; Takehara *et al.*, 2013; Nacci *et al.*, 2007], alors que deux autres études ont analysé l'efficacité des IgIV pour traiter une myopathie associée à une sclérose systémique, une complication de la maladie observée chez 5 % des patients [Chaigne *et al.*, 2020; Raja *et al.*, 2016]. Il est important de noter que certains participants de trois études étaient atteints d'une sclérose systémique cutanée limitée. [Sanges *et al.*, 2017; Poelman *et al.*, 2015; Levy *et al.*, 2004]. La grande majorité des études ont comparé l'efficacité des IgIV entre les périodes avant et après le début de l'administration des Ig. Seule l'étude de Takehara a comparé l'efficacité des IgIV à celle d'un placebo. Les IgIV ont été administrées généralement à une dose totale de 2 g/kg divisée durant 2 à 5 jours et répétée tous les mois. Ces sept études, qui ont porté en majorité sur des petits groupes de participants, ont analysé l'efficacité des IgIV sur un total de 227 personnes. Seules, trois études ont présenté un nombre de participants d'environ 50 personnes [Chaigne *et al.*, 2020; Sanges *et al.*, 2017; Takehara *et al.*, 2013].

En ce qui concerne l'atteinte cutanée, les résultats de cinq études ont mis en évidence une diminution de l'activité cutanée de la maladie selon le score de Rodnan modifié entre les périodes avant et après l'administration des IgIV [Raja *et al.*, 2016; Poelman *et al.*, 2015; Takehara *et al.*, 2013; Nacci *et al.*, 2007; Levy *et al.*, 2004]. Cette différence a d'ailleurs été trouvée statistiquement significative dans 4 de ces 5 études ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,0001$ ,  $p < 0,005$ ,  $p < 0,001$ ) [Raja *et al.*, 2016; Poelman *et al.*, 2015; Nacci *et al.*, 2007; Levy *et al.*, 2004]. Aucune différence n'a été observée dans deux autres études qui ont évalué l'efficacité des IgIV pour l'une d'entre elles entre la période précédant l'administration des IgIV et les trois mois suivants l'arrêt du traitement et la seconde dans une cohorte de personnes traitées ou non avec des IgIV [Chaigne *et al.*, 2020; Sanges *et al.*, 2017]. De plus, la diminution de l'activité cutanée de la maladie selon le score de Rodnan modifié a été trouvée statistiquement plus élevée chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées avec du D pénicillamine ou avec du collagène bovin de type I, après 12 mois de traitement ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,005$ ). Toutefois, la diminution du score de Rodnan modifié entre les IgIV et la relaxine humaine recombinante ou le mycophénolate de mofétil semble similaire après 6 ou 12 mois de traitement (IgIV -  $5,3 \pm 7,9$  6 mois et -  $8 \pm 8,3$  12 mois; relaxine -  $4,8 \pm 6,99$ ; mycophénolate mofétil -  $3,4 \pm 7,4$  6 mois et -  $7,1 \pm 9,12$  12 mois). Dans l'ECRA de Takehara, les résultats ont mis en

évidence une diminution de l'épaisseur de la peau comparable entre les deux groupes traités avec des IgIV ou avec un placebo [Takehara *et al.*, 2013].

En ce qui a trait à l'atteinte musculosquelettique, la douleur articulaire semble avoir diminuée de manière statistique significative dans deux études entre les groupes traités ou non avec des IgIV ( $p = 0,02$ ) ou entre les périodes avant et après l'administration des IgIV (échelle visuelle analogique :  $p < 0,05$ ; Indice de Ritchie  $p < 0,001$ ) [Sanges *et al.*, 2017; Nacci *et al.*, 2007]. Les résultats de l'étude de Nacci ont également indiqué que la fonctionnalité des mains, selon l'indice fonctionnel des arthropathies de la main de Dreiser, a augmenté statistiquement entre les périodes avant et après l'administration des IgIV ( $p < 0,05$ ) et que le nombre d'articulations gonflées ou sensibles a également diminué de manière statistiquement significative ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) [Nacci *et al.*, 2007]. La douleur ainsi que la faiblesse musculaire ont aussi diminué de manière statistiquement significative entre les périodes avant et après l'administration des IgIV ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,001$ ) [Sanges *et al.*, 2017]. De plus, les résultats de l'étude de Raja ont mis en évidence que la force musculaire, selon l'échelle du Medical Research Council, a augmenté statistiquement passant de 51,7 avant l'administration des Ig à 56,5 après l'amorce du traitement aux IgIV ( $p = 0,001$ ) [Raja *et al.*, 2016]. En outre, les maladies associées aux reflux gastro-œsophagiens ainsi que les symptômes intestinaux ont diminué de manière statistiquement significative entre les périodes avant et après l'administration des IgIV, selon deux études de cohorte (reflux gastro-œsophagien :  $p = 0,06$ ,  $p = 0,006$ , maladie intestinale :  $p = 0,06$ ,  $p = 0,002$ ) [Sanges *et al.*, 2017; Raja *et al.*, 2016]. La force pulmonaire ne semble toutefois pas avoir varié significativement entre les périodes avant et après l'administration des IgIV selon les mesures de *Force Vital Capacity* et de *Diffusing capacity of the Lungs for Carbon Monoxide* [Poelman *et al.*, 2015].

Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le nombre de personnes en rémission clinique ou biologique, malgré un pourcentage plus élevé de personnes en rémission dans le groupe traité avec des IgIV comparativement à celui non traité avec des Ig [Chaigne *et al.*, 2020]. De plus, les résultats n'ont mis en évidence aucune différence significative concernant le nombre de personnes qui ont subi une rechute de la maladie entre les deux groupes, malgré le fait que le temps moyen avant une rechute ait été de 23 mois chez les personnes traitées avec des IgIV alors qu'il n'était que de 13 mois chez les personnes non traitées avec des Ig [Chaigne *et al.*, 2020].

En ce qui concerne la qualité de vie, deux études ont observé une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie des personnes entre les périodes avant et après l'administration des IgIV, selon les réponses aux questionnaires *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0,03$ ) [Nacci *et al.*, 2007; Levy *et al.*, 2004]. Toutefois, aucune différence relative à la qualité de vie n'a été observée dans une troisième étude entre les périodes avant et après l'administration des IgIV [Poelman *et al.*, 2015].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de la sclérose systémique a été jugé de modéré à faible (voir le tableau E-6 de l'[annexe E](#)).

### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus concernant le traitement de la sclérose systémique :
  - Une amélioration de l'atteinte cutanée, selon le score de Rodnan modifié, a été statistiquement observée entre les périodes avant et après l'administration du traitement avec des IgIV (**niveau de preuve modéré**) ou entre le groupe traité avec des IgIV comparativement aux personnes traitées avec un placebo (**niveau de preuve faible**) ou la D pénicillamine ou le collagène bovin de type I (**niveau de preuve faible**). Toutefois, la diminution de l'atteinte cutanée, selon le score de Rodnan modifié, semble avoir été similaire entre les groupes traités avec des IgIV et la relaxine humaine recombinante ou le mycophénolate mofétil (**niveau de preuve faible**).
  - Les douleurs articulaires et musculaires ainsi que les problèmes digestifs ont diminué de manière statistiquement significative entre les périodes avant et après l'administration du traitement avec des IgIV (**niveau de preuve faible**).
  - Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne le nombre de personnes en rémission ou qui ont rechuté dans les groupes traités avec des IgIV comparativement à ceux non traités avec des Ig (**niveau de preuve faible**).
  - La qualité de vie des personnes a augmenté de manière statistiquement significative entre les périodes avant et après l'administration du traitement avec des IgIV (**niveau de preuve modéré**).

**Tableau 10 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV, à aucun traitement par IgIV ou à un placebo chez des personnes atteintes de sclérose systémique**

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après des IgIV</b> chez des personnes atteintes de sclérose systémique								
Poelman 2015 États-Unis (2004-2012)	Étude quasi expérimentale avant-après associée à une étude de cohorte avec des groupes historiques  1 seul site	Personnes atteintes de sclérose systémique avec une atteinte cutanée diffuse et active  <u>Âge moyen :</u> 46,6 ans (SD 12,3)  <u>Sexe :</u> 24 F/6H	n = 30  IgIV : 30  Comparateur : 30	<b>IgIV :</b> 2 g/kg par mois administrée durant 2 à 5 jours durant 6 mois  <b>Comparateur :</b> avant le traitement aux IgIV  Traitements concomitants aux IgIV possibles : mycophénolate de mofétil, prednisone, cyclophosphamide, méthotrexate, imatinib et hydroxychloroquine.	<b>Score de la peau de Rodnan modifié :</b> après 6 mois de traitement : 24,1 ± 9,6 après 12 mois de traitement : 22,5 ± 10 après 18 mois de traitement : 20,6 ± 11,8 après 24 mois de traitement : 15,3 ± 6,4  <b>Niveau de la qualité de vie (HAQ-DI) :</b> 12 mois de traitement aux IgIV : 1,21 ± 0,75  <b>Score moyen de l'auto-évaluation des patients concernant l'activité de la maladie :</b> après 12 mois de traitement : 1,07 ± 0,76  <b>Nombre de personnes avec une atteinte des tendons :</b> après 6 mois de traitement : 2/9  <b>Moyenne FVC (Force Vital Capacity) pulmonaire :</b> 12 mois de traitement aux IgIV : 83,8 % (SD 16,8)  <b>Moyenne prédite de DLCO (Diffusing capacity of the Lungs for Carbon Monoxide) :</b> après 12 mois de traitement : 79,9 % (SD 23,1)	29,6 ± 7,2		p = 0,0011 p = 0,0001 p = 0,0001 p < 0,0001  p = 0,436  p = 0,001  10/10  83 % (SD 19,6)  76,3 % (SD 21,0)



Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		<p><b>Âge moyen :</b> IgIV : 46,6 ans Relaxine humaine recombinante : 47,3 ans D-pénicillamine : 43,7 ans Collagène bovin de type I : 50,8 ans mycophénolate de mofétil : 49,6 ans</p> <p><b>Sexe :</b> IgIV : 24 F/6H Relaxine humaine recombinante : 197F/34H D-pénicillamine : 104F/30H Collagène bovin de type I : 133F/35H mycophénolate de mofétil : 73F/14H</p>	<p>IgIV : 30</p> <p>Comparateurs provenant d'autres essais cliniques à répartition aléatoire (cohorte historique): Relaxine humaine recombinante : 231 D-penicillamine : 134 Collagène bovin de type I : 168</p> <p>Comparateur provenant du centre hospitalier : Mycophénolate mofétil (MMF) : 87</p>	<p><b>IgIV :</b> 2 g/kg par mois dose administrée durant 2 à 5 jours. Le traitement est répété durant 6 mois.</p> <p><b>Comparateur :</b> Relaxine humaine recombinante ou D-pénicillamine ou collagène bovin de type I ou mycophénolate de mofétil seul</p> <p>Aucune information sur la posologie employée pour tous les comparateurs</p>	<p><b>Score de la peau de Rodnan avant traitement :</b></p> <p><b>Changement du score de la peau de Rodnan modifié :</b> Après 6 mois de traitement :  Après 12 mois de traitement :</p>	<p>29,6 ± 7,2</p> <p>- 5,3 ± 7,9</p> <p>- 8 ± 8,3</p>	<p>Relaxine 27,3 ± 6,9</p> <p>D-pénicillamine 21 ± 8</p> <p>Collagène 26,1 ± 7,8</p> <p>MMF 24,5 ± 9,5</p> <p>Relaxine - 4,8 ± 6,99</p> <p>MMF - 3,4 ± 7,4</p> <p>D-pénicillamine - 2,47 ± 8,6</p> <p>Collagène - 3,4 ± 7,12</p> <p>MMF - 7,1 ± 9</p>	<p>p = 0,74</p> <p>p = 0,256</p> <p>p = 0,005</p> <p>p = 0,005</p> <p>p = 0,674</p>
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après des IgIV</b> chez des personnes atteintes de sclérose systémique cutanée limitée ou diffuse								
Levy 2004 Israël et Italie	Étude quasi expérimentale avant-après  2 sites	Personnes atteintes de sclérose systémique cutanée limitée ou diffuse  <b>Âge moyen :</b> 48 ± 12 ans <b>Sexe :</b> 14F/1H	n = 15  IgIV : 15  Comparateur : 15	<b>IgIV :</b> 2 g/kg par mois, dose administrée durant 5 jours  <b>Comparateur :</b> avant le traitement aux IgIV	<b>Score de la qualité de vie :</b>  <b>Réduction du score de la peau de Rodnan modifié moyen entre la période avant et après traitement :</b>	1,3  10 ± 5,9	2,7	p = 0,03  p < 0,001
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après des IgIV</b> chez des personnes atteintes de sclérose systémique								
Nacci 2006 Italie	Étude quasi expérimentale  1 seul site	Personnes avec une forme sévère de sclérose systémique et réfractaire à d'autres traitements  <b>Âge moyen :</b> 51,8 ans (34-68 ans) <b>Sexe :</b> 14F/1H	n = 7  IgIV : 7  Comparateur : 7  5 personnes avec une forme limitée de la maladie et 2 personnes avec une forme diffuse	<b>IgIV :</b> 2 g/kg par mois, dose administrée durant 4 jours pour 6 cycles consécutifs de traitement  <b>Comparateur :</b> avant le traitement aux IgIV (médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur de la cyclooxygénase-2, stéroïde par voie orale, méthotrexate, cyclophosphamide)	<b>Score du questionnaire d'évaluation de la santé avant :</b> Après 6 mois de traitement :  <b>Score de l'échelle visuelle analogique de la douleur pour mesurer la douleur articulaire avant :</b> Après 6 mois de traitement aux IgIV :  <b>Indice de Ritchie (0-78) avant le traitement :</b> Après 6 mois de traitement aux IgIV :	1 (SD 0,8)  0,7 (SD 1,7)  13,6 (SD 5,6)	2,3 (SD 0,9)  4,7 (SD 1,9)  25,6 (SD 6,7)	p < 0,05  p < 0,05  p < 0,001

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					<b>Indice fonctionnel des arthropathies de la main de Dreiser avant le traitement :</b> Après 6 mois de traitement aux IgIV :	8,7 (SD 3,4)	14,4 (SD 3,9)	p < 0,05
					<b>Score de la peau de Rodnan modifié avant le traitement :</b> Après 6 mois de traitement aux IgIV :	21,1 (SD 4,6)	29,2 (SD 8,3)	p < 0,005
					<b>Nombre d'articulations gonflées avant le traitement :</b> Après 6 mois de traitement aux IgIV :	7 (SD 1)	10 (SD 1,7)	p < 0,001
					<b>Nombre d'articulations sensibles avant le traitement :</b> Après 6 mois de traitement aux IgIV :	10,2 (SD 2,3)	18,8 (SD 1,3)	p < 0,001
Comparaison de l'efficacité <b>IgIV vs placebo</b> chez des personnes atteintes de sclérose systémique								
Takehara 2013 Japon	ECRA Multisite	Personnes atteintes de sclérose systémique diffuse avec un score de la maladie ≥ 20 et qui n'ont pas répondu aux traitements standards.  <b>Âge moyen :</b> IgIV : 54,3 ± 12,1 ans Placebo : 53,8 ± 11,0 ans <b>Sexe :</b> IgIV : 24F/7H Placebo : 24F/7H	n = 62 IgIV : 31 Placebo : 31	<b>IgIV :</b> 400 mg/kg par jour durant 5 jours consécutifs (dose unique), renouvellement du traitement possible après 12 semaines  <b>Comparateur :</b> placebo 400 mg/kg par jour durant 5 jours consécutifs (dose unique)  Traitement concomitant possible dont prednisolone < 15 mg/jour	<b>Changement moyen du score d'épaisseur de peau de Rodnan entre J0 et 12 semaines :</b> À long terme : 1 semaine : 8 semaines : 52 semaines :  <b>Variation de l'épaisseur de la fibrose cutanée entre le jour J0 et 12 semaines de traitement :</b>	- 3,3 ± 4,2  -4,9 ± 1,2 -9,2 ± 1,2 -9,7 ± 1,2  -2,23 ± 34,48	-4,2 ± 4,6  -3,9 ± 1 -7,6 ± 1 -11,7 ± 1,1  7,51 ± 25,55	NS     NS
Comparaison de l'efficacité <b>des IgIV vs aucun traitement avec des IgIV</b> chez des personnes atteintes de sclérose systémique								
Chaigne 2020 France	Étude de cohorte rétrospective  1 seul site	Personnes atteintes de myosite associée à une sclérose systémique  <b>Âge moyen :</b> 44 ans <b>Sexe :</b> 42F/10H IgIV : 16F/2H Comparateur : 26F/8H	n = 52 IgIV : 18 Comparateur : 34  32 personnes avec une sclérose systémique diffuse et 18 personnes avec une sclérose systémique limitée	<b>IgIV :</b> 2 g/kg par cycle  <b>Comparateur :</b> aucun traitement avec des IgIV  Les IgIV ont été administrées en combinaison avec des corticostéroïdes (14 personnes) et des immunosuppresseurs (7 personnes).	<b>Nombre de personnes avec une rémission clinique ou biologique :</b>  <b>Nombre de personnes avec une rechute :</b>  <b>Temps médian avant une rechute (mois) :</b>  <b>Diminution médiane de la dose de corticostéroïdes (mg/jour) :</b>  <b>Dose médiane de corticostéroïdes mg/jour) :</b>  <b>Dose médiane cumulée de corticostéroïdes par an (g) :</b>	18 (100 %)  4 (22,2 %)  23 (3,8-52)  5 (0-12,5)  5 (5-5,75)  4,1 (1,9-5,6)	29 (85,3 %)  4 (11,8 %)  13 (4,3-99,8)  0 (0-2,5)  7,5 (5-10)  4,1 (3,2-5,7)	p = 0,15  p = 0,69  p = 0,97  p < 0,05  p < 0,05  p > 0,05

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					<b>Changement médian du score de la peau Rodnan modifié :</b>	0 (-6,3-0)	0 (-8,5-8,0)	p = 0,35
					<b>Nombre de personnes avec une diminution du score de la peau Rodnan modifié :</b>	5/18 (27,8 %)	14/34 (41,2 %)	p = 0,52
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après IgIV</b> chez des personnes atteintes de sclérose systémique								
Raja 2016 Royaume-Uni	Étude de cohorte  1 seul site	Personnes atteintes de sclérose systémique qui n'ont pas répondu aux traitements standards et qui ont reçu des IgIV pour traiter une myosite.  <u>Âge moyen :</u> 47,3 ans (SD 12) <u>Sexe :</u> 87 %F	n = 15  IgIV : 15 Comparateur : 15  11 personnes avec une sclérose systémique diffuse	<b>IgIV :</b> 2g/kg dose ajustée au poids idéal, dose divisée durant 1 à 3 jours, répétée initialement toutes les 4 semaines puis toutes les 6 semaines, 8 semaines et tous les 3 ou 4 mois, chez les personnes qui présentent une amélioration clinique.  <b>Comparateur :</b> avant IgIV Tous les participants ont reçu des inhibiteurs de la pompe à protons, des antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine, des agents prokinétiques et des immunosuppresseurs.	<b>Force musculaire mesurée par l'échelle du MRC (Medical Research Council) :</b>  <b>Taux médian de créatinine kinase (U/l) :</b>  <b>Score moyen de la peau Rodnan modifié :</b>  <b>Score au questionnaire des maladies de reflux :</b> Fréquence des maladies de reflux gastro-œsophagiennes : Fréquence des brûlures d'estomac : Fréquence de dyspepsie : Fréquence de régurgitation : Intensité des maladies de reflux gastro-œsophagiennes : Intensité des brûlures d'estomac : Intensité de dyspepsie : Intensité de régurgitation :  <b>Score du questionnaire GIT (G/tract) :</b> Total : Reflux : Distension : Souillage : Diarrhée : Fonctionnement social : Bien-être social :	56,5 ± 2,9  77 (42-465)  10 ± 10,6  1,88 ± 0,90 1,76 ± 0,99 1,70 ± 0,97 2,20 ± 1,16  1,96 ± 0,86 1,60 ± 0,71 1,90 ± 0,91 2,40 ± 1,40  0,60 ± 0,46 0,88 ± 0,62 1,08 ± 0,67 0,33 ± 0,61 0,36 ± 0,63 0,59 ± 0,60 0,39 ± 0,69	51,7 ± 3,6  192 (35-3 192)  21,5 ± 13,8  3,19 ± 1,79 2,83 ± 1,85 3,16 ± 1,93 3,60 ± 1,81  3,03 ± 1,70 2,73 ± 1,80 2,80 ± 1,77 3,56 ± 1,79  1,07 ± 0,67 1,52 ± 0,92 1,86 ± 0,79 0,66 ± 0,89 0,73 ± 0,70 0,85 ± 0,90 0,79 ± 1,03	p = 0,001  p = 0,025  p = 0,005  p = 0,006 p = 0,021 p = 0,008 p = 0,007  p = 0,013 p = 0,016 p = 0,035 p = 0,013  p = 0,002 p = 0,011 p = 0,003 p = 0,059 p = 0,026 p = 0,146 p = 0,050
Comparaison de l'efficacité avant vs après IgIV chez des personnes atteintes de sclérose systémique diffuse ou limitée								
Sanges 2017 France	Étude de cohorte rétrospective  Multisite	Personnes avec un diagnostic de sclérose systémique diffuse ou limitée  <u>Âge moyen :</u> 51,3 ± 15,4 ans  <u>Sexe :</u> 37F/9H	n = 46  IgIV : 46  Comparateur : 46	<b>IgIV :</b> dose 2 g/kg par cycle, répartie sur 2 à 5 jours, répétée toutes les 3 et 4 semaines en association avec un anti-inflammatoire, un immunosuppresseur ou un immunomodulateur  <b>Comparateur :</b> avant IgIV (anti-inflammatoire,	<b>Mélange de personnes avec une sclérose systémique diffuse ou limitée</b>  <b>Douleur musculaire :</b>  <b>Faiblesse musculaire :</b>  <b>Taux de créatine kinase (U/l) :</b>	3 mois après arrêt IgIV  20 %  21 %  288 ± 449	3 mois avant IgIV  74 %  45 %  1069 ± 1552	p < 0,0001  p = 0,001  p < 0,0001

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				immunosuppresseur et immunomodulateur dont les corticostéroïdes)	<b>Douleur articulaire :</b>	19 %	44 %	p = 0,02
					<b>Taux de protéine C réactive (mg/l) :</b>	9,2 ± 16,6	13,1 ± 17,6	p = 0,001
					<b>Maladie de reflux gastro-œsophagienne :</b>	53 %	68 %	p = 0,06
					<b>Symptômes intestinaux :</b>	27 %	42 %	p = 0,06
					<b>Nombre d'ulcères digitaux actifs :</b>	0,15 ± 0,4	0,52 ± 1,3	p = 0,19
					<b>Score moyen fonctionnel de la New York Heart Association :</b>	1,68 ± 0,8	1,71 ± 0,8	p = 0,96
					<b>Dose journalière de corticostéroïdes (mg/jour) :</b>	8,9 ± 10,4	13,0 ± 11,6	p = 0,01
					<b>Filtration glomérulaire (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) :</b>	114 ± 61	122 ± 74	p = 0,07
					<b>Score moyen de la peau Rodnan modifié :</b>			
					Tous :	17,0 ± 12,6	17,6 ± 10,9	p = 0,57
					Sclérose systémique diffuse :	22,3 ± 11,5	22,0 ± 9,8	p = 0,79
					Sclérose systémique limitée :	5,9 ± 4,6	8,6 ± 5,1	p = 0,13
					<b>Distance parcourue en 6 minutes de marche (m) :</b>	414 ± 89	393 ± 93	p = 0,40
					<b>Capacité vitale forcée (% prédit) :</b>	75,1 ± 18,9	73,3 ± 18,7	p = 0,91
					<b>Capacité pulmonaire à diffuser le monoxyde de carbone (% prédit) :</b>	74,7 ± 17,7	78,3 ± 16,8	p = 0,80
					<b>Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%) :</b>	59,5 ± 13,4	58,3 ± 8,1	p = 0,80
					<b>Pression systolique estimée de l'artère pulmonaire (mm Hg) :</b>	30,8 ± 6,4	28,8 ± 6,1	p = 0,35
					<b>Effusion péricardique :</b>	18 %	18 %	p = 0,99

### 2.2.13. Sclérodermie localisée (morphée)

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une sclérodermie localisée n'a été retenue.

### 2.2.14. Fasciite éosinophilique

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la fasciite éosinophilique n'a été retenue.

### 2.2.15. Syndrome de Sjögren

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir trois études de cohorte [Gheitasi *et al.*, 2015; Birnbaum *et al.*, 2014; Rist *et al.*, 2011] et une étude quasi expérimentale comparative avant-après [Morozumi *et al.*, 2009] qui ont analysé l'efficacité des IgIV pour traiter le syndrome de Sjögren. Plus particulièrement, deux études ont analysé l'efficacité des IgIV entre les périodes avant et après l'administration des IgIV chez des personnes atteintes d'une neuropathie périphérique associée au syndrome de Sjögren [Rist *et al.*, 2011; Morozumi *et al.*, 2009]. Une troisième étude a analysé l'efficacité des IgIV chez des personnes atteintes du syndrome de Sjögren qui présentent des douleurs neuropathiques, comparativement à un traitement des symptômes de la maladie, sans information complémentaire sur les thérapies employées [Birnbaum *et al.*, 2014]. Une quatrième étude a comparé l'efficacité des IgIV à différentes options thérapeutiques telles que l'hydroxychloroquine, les glucocorticoïdes, les immunosuppresseurs et le rituximab [Gheitasi *et al.*, 2015]. Les IgIV ont été généralement administrées à une dose totale de 2 g/kg divisée durant 2 à 5 jours et répétée tous les mois. Toutefois, l'étude de cohorte de Gheitasi n'a indiqué aucune information sur la posologie employée pour les IgIV et les traitements comparateurs. Trois études, qui ont porté sur des petits groupes de participants, ont analysé l'efficacité des IgIV sur un total de 24 personnes [Birnbaum *et al.*, 2014; Rist *et al.*, 2011; Morozumi *et al.*, 2009], alors que l'étude nationale espagnole a analysé l'efficacité de différents traitements sur un total de 1 120 personnes atteintes du syndrome de Sjögren [Gheitasi *et al.*, 2015].

En ce qui concerne le niveau de sévérité de la maladie, les résultats d'une étude ont mis en évidence une diminution de l'activité de la maladie selon la *Modified Rankin Scale*, échelle couramment utilisée pour mesurer le degré d'incapacité ou de dépendance dans les activités quotidiennes chez des personnes qui présentent une incapacité neurologique, sans qu'une analyse statistique ait été réalisée [Rist *et al.*, 2011]. Une diminution statistiquement significative de la douleur ressentie, selon l'échelle visuelle analogique, a également été observée entre les périodes avant et après le traitement avec des IgIV ( $p < 0,01$ ) [Morozumi *et al.*, 2009]. Dans l'étude de Birnbaum, les personnes qui ont reçu des IgIV ont présenté une diminution de la douleur ressentie, selon l'échelle visuelle analogique, passant d'une valeur de 8,2 avant le début de l'administration des IgIV à 4,0 après l'administration du traitement aux Ig ( $p = 0,02$ ) [Birnbaum *et al.*, 2014]. Chez les personnes traitées uniquement avec des thérapies symptomatiques, la valeur de la douleur ressentie, selon l'échelle visuelle analogique, a légèrement diminué de 6,8 à 5,5 ( $p = 0,28$ ) [Birnbaum *et al.*, 2014].

Pour finir, l'étude nationale espagnole a indiqué que le rituximab était associé au plus faible risque de décès, suivi dans l'ordre par l'hydroxychloroquine, les IgIV, les immunosuppresseurs, les corticostéroïdes avec une dose supérieure à 20 mg/jour et une dose inférieure à 20 mg/jour [Gheitasi *et al.*, 2015]. Le traitement par hydroxychloroquine a également été associé au risque le plus faible de développement d'un lymphome, suivi dans l'ordre par les corticostéroïdes avec une dose inférieure à 20 mg/jour, les IgIV, les corticostéroïdes avec une dose supérieure à 20 mg/jour et les immunosuppresseurs [Gheitasi *et al.*, 2015].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement du syndrome de Sjögren a été jugé faible (voir le tableau E-7 de l'[annexe E](#)).

#### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus concernant le traitement du syndrome de Sjögren :
  - Une diminution statistiquement significative de la douleur ressentie, selon l'échelle visuelle analogique, a été observée entre les périodes avant et après l'administration des IgIV (**niveau de preuve faible**). Aucune différence n'a été observée concernant l'évolution de la douleur ressentie chez les personnes traitées uniquement avec des thérapies symptomatiques.
  - Une diminution de l'activité de la sévérité de la maladie selon *Modified Rankin Scale*, a été observée entre les périodes avant et après l'administration des IgIV, sans analyse statistique associée (**niveau de preuve faible**).
  - Le risque de décès a été trouvé plus faible chez les personnes traitées avec de l'hydroxychloroquine ou du rituximab comparativement aux IgIV (**niveau de preuve faible**).
  - Le risque de développer un lymphome a été trouvé plus faible chez les personnes traitées avec de l'hydroxychloroquine ou des corticostéroïdes à une dose inférieure à 20 mg/jour comparativement aux IgIV (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 11 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV ou à différentes options thérapeutiques chez des personnes atteintes du syndrome de Sjögren**

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison de l'efficacité avant vs après IgIV et avec vs sans des IgIV chez des personnes atteintes du syndrome de Sjögren</b>								
Birnbaum 2014 États-Unis (2010-2012)	Étude de cohorte 1 seul site	Personnes atteintes d'un syndrome de Sjögren avec des douleurs neuropathiques  <u>Âge</u> : aucune information  <u>Sexe</u> : 5F/5H	n = 10  IgIV : 6  Comparateur : 4	<b>IgIV</b> : 2 g/kg répétée au mois  <b>Comparateur</b> : traitement des symptômes de la maladie sans IgIV	<b>Score de la maladie selon l'échelle visuelle analogique pour la douleur</b> : Avant : Après :	8,2 4,0	6,8 5,5	avant vs après IgIV p = 0,02  Avant vs après traitement des symptômes p = 0,28
<b>Comparaison de l'efficacité avant vs après IgIV chez des personnes atteintes du syndrome de Sjögren</b>								
Rist 2011 France	Étude de cohorte rétrospective  Multisite	Personnes atteintes d'un syndrome de Sjögren avec une neuropathie périphérique  <u>Âge moyen</u> : 60 ans (35-87 ans)  <u>Sexe</u> : 11F/8H	n = 19  IgIV : 19  Comparateur : 19	<b>IgIV</b> : 2g/kg, dose divisée durant 2 ou 5 jours  <b>Comparateur</b> : traitement avant IgIV  Certains participants ont reçu différents immunosuppresseurs seuls ou en combinaison avec d'autres traitements avant les IgIV.	<b>Nombre de personnes :</b> avec une diminution du score de Rankin : avec une stabilisation du score de Rankin : avec une aggravation clinique de la maladie :  <b>Nombre de personnes avec une amélioration de la maladie après traitement selon l'évaluation du clinicien</b> :  <b>Nombre de personnes avec une stabilisation de la maladie après traitement selon l'évaluation du clinicien</b> :  <b>Nombre de personnes avec une aggravation de la maladie après traitement selon l'évaluation du clinicien</b> :  <b>Score de la Modified Rankin Scale</b> : Chez les personnes qui ont répondu au traitement : Chez les personnes avec une maladie stabilisée : Chez les personnes avec une aggravation de la maladie :  <b>Dose de prednisolone (mg/jour)</b> : Pour 10 des 13 personnes traitées avec des corticostéroïdes	8/19 (42 %) 10 /19 (52 %) 1/19 (6 %)  9/19 (47 %)  6/19 (31,5 %)  4/19  1,2 2,3 2,5  10 (5-20)	2,5 2,7 2,5  15 (7,5-60)	

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après IgIV</b> chez des personnes atteintes du syndrome de Sjögren								
Morozumi 2009 Japon	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  Aucune information	Personnes atteintes d'un syndrome de Sjögren avec une neuropathie sensorielle douloureuse  <u>Âge moyen :</u> 54-72 ans  <u>Sexe :</u> 3F/2H	n = 5  IgIV : 5  Comparateur : 5	<b>IgIV :</b> 0,4 g/kg, dose totale divisée durant 5 jours  <b>Comparateur :</b> avant IgIV	<b>Score de la maladie selon l'échelle visuelle analogique pour la douleur :</b>	2,2 ± 1,5	7,6 ± 2,9	avant vs après IgIV p < 0,01
Comparaison de l'efficacité <b>des IgIV vs hydrochloroquine ou corticostéroïdes ou agents immunosuppresseurs ou rituximab</b> chez des personnes atteintes du syndrome de Sjögren								
Gheitasi 2015 Espagne (2005-2014)	Étude de cohorte rétrospective  Multisite	Personnes atteintes d'un syndrome primaire de Sjögren  <u>Âge moyen durant le diagnostic :</u> 54,45 ± 15,21 ans (14-90 ans)  <u>Sexe :</u> 1048F (94%) /72H (6%)	n = 1120  IgIV : 25 Hydroxychloroquine : 282 Glucocorticoïdes : 475 personnes traitées avec des corticoïdes < 20 g/jour + 255 personnes traitées avec des corticoïdes > 20 g/jour Agents immunosuppresseurs : 148 Rituximab : 35	<b>IgIV :</b> aucune information <b>Hydroxychloroquine :</b> aucune information <b>Glucocorticoïde :</b> < ou > 20g/jour <b>Agents immunosuppresseurs :</b> aucune information <b>Rituximab :</b> aucune information	<b>Ratio ajusté selon le risque de décès :</b>    <b>Ratio ajusté selon le risque de développer un lymphome :</b>	0,80 (0,20-3,27)	Hydroxychloroquine : 0,57 (0,34-0,95) Corticostéroïde < 20 mg/jour : 1,09 (0,74-1,61) Corticostéroïde > 20 mg/jour : 0,85 (0,55-1,31) Agents immunosuppresseurs : 0,83 (0,48-1,43) Rituximab : 0,44 (0,14-1,40)	Hydroxychloroquine : p < 0,05 ( <i>univariate Cox proportional-hazards regression analysis</i> )          Corticostéroïdes < 20 mg/jour : p < 0,05 ( <i>univariate Cox proportional-hazards regression analysis</i> )



## 2.2.16. Syndrome des antiphospholipides

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une seule étude quasi expérimentale comparative avant-après [Sciascia *et al.*, 2012] qui a évalué l'efficacité des IgIV pour prévenir le développement de thromboses chez des personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides et réfractaires aux thérapies conventionnelles. Les IgIV ont été administrées à une dose de 0,4 g/kg/jour durant 3 jours consécutifs, répétée tous les mois durant 3 mois, avant que la dose d'IgIV ne soit diminuée à 0,4 g/kg tous les mois durant 9 mois. L'efficacité des IgIV a été comparée à la période précédant le traitement aux IgIV pendant laquelle les cinq participants de l'étude ont été traités avec des anticoagulants en combinaison avec de l'hydroxychloroquine et parfois avec de l'aspirine.

En ce qui concerne le développement de thromboses, aucun participant n'a montré de symptôme de thrombose durant la période de traitement avec des IgIV alors qu'ils avaient tous développé une thrombose durant la période du traitement combinant des anticoagulants et de l'hydroxychloroquine [Sciascia *et al.*, 2012]. Une amélioration de l'échelle visuelle analogique a été observée (moyenne de 3,5 avant le traitement aux IgIV et de 7,35 après le traitement aux IgIV;  $p = 0,05$ ) [Sciascia *et al.*, 2012].

Une revue systématique de la littérature avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des IgIV en obstétrique ou en prévention des thromboses chez des personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides [Tenti *et al.*, 2016]. La revue a repéré quatre études, dont deux études de cas qui ont évalué l'efficacité des IgIV comme traitement de prévention des thromboses récurrentes. Les auteurs de cette revue ont conclu, à la suite de leur analyse, que les IgIV pouvaient être administrées, en plus des traitements standards, pour prévenir les thromboses récurrentes chez les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides et qui étaient réfractaires au traitement conventionnel aux anticoagulants [Tenti *et al.*, 2016].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement du syndrome des antiphospholipides a été jugé faible (voir le tableau E-8 de l'[annexe E](#)).

### En résumé...

- ✓ Selon le document retenu concernant le traitement du syndrome des antiphospholipides :
  - Une diminution du nombre de personnes avec des thromboses a été observée entre le traitement combinant des anticoagulants et l'hydroxychloroquine et le traitement aux IgIV, sans analyse statistique associée (**niveau de preuve faible**).
  - Une amélioration statistiquement significative de l'échelle visuelle analogique a été observée entre la période de traitement avec des anticoagulants et de l'hydroxychloroquine et la période de traitement avec des IgIV (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 12 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à un traitement combinant des anticoagulants et de l'hydroxychloroquine chez des personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides**

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité des <b>IgIV vs anticoagulant + hydroxychloroquine</b> chez des personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides								
Sciascia 2012 Italie	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  Non indiqué	Personnes atteintes d'une thrombose associée au syndrome des antiphospholipides  <u>Âge moyen</u> : 41,5 ans (31-76 ans)  <u>Sexe</u> : 4F/1H	n = 5  IgIV : 5  Comparateur : 5	<b>IgIV</b> : 0,4 mg/kg/jour dose administrée durant 3 jours consécutifs tous les mois durant 3 mois puis 1 dose de 0,4 mg/kg/jour tous les mois durant 9 mois <b>Comparateurs</b> : avant les IgIV (traitement anticoagulant et hydroxychloroquine)  Les personnes ont été traitées avec de l'hydroxychloroquine.	<b>Nombre de personnes qui ont développé une thrombose</b> :  <b>Score moyen de la maladie selon l'échelle visuelle analogique (VAS : Visual analogue score 0-10)</b> :	0/5  7,35 (9,9-6,0)	5/5  3,5 (3,0-5,0)	p = 0,05

### **2.2.17. Syndrome de chevauchement**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un syndrome de chevauchement n'a été retenue.

### **2.2.18. Syndrome de Sneddon**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un syndrome de Sneddon n'a été retenue.

### **2.2.19. Artérite de Takayasu**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter l'artérite de Takayasu n'a été retenue.

### **2.2.20. Artérite temporale**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter l'artérite temporale n'a été retenue.

### **2.2.21. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg-Strauss)**

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir un ECRA avec une série temporelle interrompue inadéquate [Koike *et al.*, 2015] et une étude quasi expérimentale comparative avant-après [Tsurikisawa *et al.*, 2004] qui ont analysé l'efficacité des IgIV pour traiter une granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Plus particulièrement, une étude a comparé l'efficacité des IgIV entre les périodes avant et après l'administration des IgIV [Tsurikisawa *et al.*, 2004], alors que la deuxième étude a analysé l'efficacité des IgIV en se basant sur un groupe parallèle contrôlé avec l'administration d'un placebo [Koike *et al.*, 2015]. Les IgIV ont été administrées à une dose de 0,4 g/kg/jour durant 5 jours. Ces deux études, qui ont porté sur des petits groupes de participants, ont analysé l'efficacité des IgIV sur un total de 38 personnes.

En ce qui concerne la fonction musculaire, les résultats de l'étude de Koike ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative de la force musculaire et une diminution statistiquement significative du nombre de muscles avec une force de passable à très faible, selon l'échelle *Manual Muscle Testing*, entre la période précédant le traitement aux Ig jusqu'à 8 semaines après l'administration des IgIV (respectivement  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) [Koike *et al.*, 2015]. Toutefois, l'amélioration de la fonction musculaire n'a pas été trouvée statistiquement significative lorsque l'analyse a comparé les personnes traitées avec des IgIV et celles traitées avec un placebo (respectivement :  $8,13 \pm 9,49$  et  $3,13 \pm 3,52$ ,  $p = 0,08$ ) [Koike *et al.*, 2015]. Par ailleurs, le nombre de muscles avec une force faible était statistiquement plus élevé chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées avec un placebo (respectivement :  $-4,0 \pm 5,3$  et  $-0,5 \pm 1,6$ ,  $p = 0,028$ ) [Koike *et al.*, 2015]. Une amélioration significative de la fonction cardiaque a également été observée entre les périodes avant et après

l'administration des IgIV, selon plusieurs paramètres cliniques (fraction éjection du ventricule gauche  $p < 0,02$  et méta-iodobenzylguanidine : rapport du ratio cœur/médiastin  $p < 0,05$ ; taux de lavage via le niveau du radio marqueur  $p < 0,05$  [Tsurikisawa *et al.*, 2004]).

En ce qui concerne le niveau de la douleur ressentie par les personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite, il a diminué de manière statistiquement significative entre la période précédant le traitement aux Ig jusqu'à quatre semaines après l'administration des IgIV ( $p = 0,002$ ), avant que la douleur ressentie ne commence à augmenter de nouveau [Koike *et al.*, 2015]. Toutefois, la diminution de la douleur ressentie était comparable entre les personnes traitées avec des IgIV et celles traitées avec un placebo (respectivement :  $-5,00 \pm 8,62$  et  $-5,13 \pm 7,44$ ,  $p = 0,969$ ) [Koike *et al.*, 2015]. Une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie, selon l'échelle de Barthel, a également été observée entre la période précédant le traitement aux Ig jusqu'à huit semaines après l'administration des IgIV ( $p = 0,008$ ) [Koike *et al.*, 2015]. Néanmoins, cette amélioration de la qualité de vie a été trouvée similaire entre les personnes traitées avec des IgIV et celles traitées avec un placebo [Koike *et al.*, 2015].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite a été jugé faible (voir le tableau E-9 de l'[annexe E](#)).

#### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus concernant le traitement de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite :
  - Une amélioration statistiquement significative de la fonction musculaire et cardiaque a été observée entre les périodes avant et après l'administration des IgIV (**niveau de preuve faible**).
  - Une amélioration non statistiquement significative de la force musculaire a été observée entre les personnes traitées avec des IgIV et celles traitées avec un placebo (**niveau de preuve faible**).
  - Une diminution statistiquement significative du nombre de muscles avec une force musculaire de passable à très faible, a été observée entre les périodes avant et après l'administration des IgIV, mais également entre les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées avec un placebo (**niveau de preuve faible**).
  - Une diminution statistiquement significative de la douleur ressentie a été observée entre les périodes avant et après l'administration des IgIV (**niveau de preuve faible**). Une amélioration statistiquement significative a été observée en ce qui concerne la performance dans les activités de la vie quotidienne entre la période précédant le traitement aux Ig et la période de traitement aux IgIV (**niveau de preuve faible**), mais pas entre les personnes traitées avec les IgIV et celles traitées avec un placebo.

**Tableau 13 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant les IgIV ou à un placebo chez des personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité des <b>IgIV vs placebo</b> chez des personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite								
Koike 2015 Japon	ECRA avec groupe parallèle contrôlé par placebo avec série temporelle interrompue inadéquate  Multisite	Personnes avec un diagnostic de granulomatose éosinophilique avec polyangéite  <u>Âge moyen :</u> 57,7 ± 14,7  <u>Sexe :</u> 7F/16H	n = 23  IgIV : 8  Placebo : 15	IgIV : 0,4 g/kg /jour durant 5 jours (Ig humaines normales sulfonées et lyophilisées) (groupe A)  Placebo : solution isotonique de chlorure de sodium à 0,9 % (Groupes B et C)  OU  Comparateur : avant traitement  Les IgIV ont été administrées au 1 <sup>er</sup> cycle de traitement dans le groupe A, au 2 <sup>e</sup> cycle de traitement pour le groupe B et au 3 <sup>e</sup> cycle de traitement pour le groupe C.	<b>ECRA :</b>  Changement du score du test musculaire par rapport à la valeur de base après 2 semaines de traitement :  Changement du nombre de muscles avec un score de test musculaire manuel de 3 ou moins après 2 semaines de traitement :  Changement du score sur l'échelle visuelle analogue après 2 semaines de traitement :  Changement du score sur l'index de Barthel modifié après 2 semaines de traitement :	8,13 ± 9,49	3,13 ± 3,52	p = 0,080
						-4,0 ± 5,3 (n = 8)	-0,5 ± 1,6 (n = 15)	p = 0,028
						-5,00 ± 8,62 (n = 8)	-5,13 ± 7,44 (n = 15)	p = 0,969
						2,4 ± 4,3 (n = 8)	1,9 ± 5,7 (n = 15)	p = 0,827
						<b>Série intemporelle interrompue :</b>		
						Somme des scores du test musculaire manuel :		
						2 semaines après IgIV : 120,50 ± 11,91	113,98 ± 16,02	p = 0,002
						4 semaines après IgIV : 124,83 ± 10,97		p < 0,001
						6 semaines après IgIV : 125,37 ± 10,23		p < 0,001
						8 semaines après IgIV : 127,02 ± 9,345		p < 0,001
Nombre de muscles avec un score de test musculaire manuel de 3 ou moins :								
2 semaines après IgIV : 7,2 ± 5,0	9,8 ± 6,8	p = 0,004						
4 semaines après IgIV : 5,7 ± 4,6		p = 0,002						
6 semaines après IgIV : 5,6 ± 4,3		p = 0,001						
8 semaines après IgIV : 4,9 ± 3,3		p < 0,001						
Score sur l'échelle visuelle analogue :								
2 semaines après IgIV : 62,65 ± 28,23	67,71 ± 28,40	p = 0,005						
4 semaines après IgIV : 59,57 ± 29,98		p = 0,002						
6 semaines après IgIV : 60,39 ± 26,98		p = 0,004						

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					8 semaines après IgIV : <b>Score sur l'index de Barthel modifié :</b> 2 semaines après IgIV : 4 semaines après IgIV : 6 semaines après IgIV : 8 semaines après IgIV :	59,59 ± 28,92  86,8 ± 16,7 89,4 ± 16,0 90,2 ± 13,7 90,8 ± 13,3	84,3 ± 18,6	p = 0,021  p = 0,107 p = 0,020 p = 0,009 p = 0,005
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après des IgIV</b> chez des personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite								
Tsurikisawa 2004 Japon	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	Personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite qui ont répondu à un traitement par corticostéroïdes avec ou sans cyclophosphamide et qui présentaient toujours une dysfonction neurologique et dans certains cas cardiaques.  <b>Âge moyen :</b> 57,7 ans  <b>Sexe :</b> 13F/2H	n = 15 IgIV : 15 Comparateur : 15	<b>IgIV :</b> 400 mg/kg par jour durant 5 jours  <b>Comparateur :</b> avant IgIV Toutes les personnes ont été traitées avec des corticostéroïdes avec ou sans cyclophosphamide.	<b>Nombre de personnes avec une amélioration de la neuropathie motrice 1 semaine après IgIV :</b>  <b>Température cutanée de la main (n=10) (°C) :</b>  <b>Température cutanée de la jambe (n =10) :</b>  <b>Fraction d'éjection du ventricule gauche (%) (n = 5) :</b>  <b>Rapport du ratio cœur/médiastin sur l'image retardée via le niveau du radiomarqueur (MIBG-I<sup>123</sup> : méta-iodobenzylguanidine) par image retardée (n=5) :</b>  <b>Taux de lessivage via le niveau de radiomarqueur (MIBG-I<sup>123</sup>) (%) :</b>	13/15  35,7 ± 0,5  34,8 ± 0,8  61,0 ± 10,1  1,87 ± 0,38  30,0 ± 16,3	34,3 ± 1,7  33,1 ± 1,2  35,2 ± 13,9  1,66 ± 0,33  51,8 ± 22,8	p < 0,01  p < 0,01  p < 0,02  p < 0,05  p < 0,05

### 2.2.22. Granulomatose avec polyangéite (syndrome de Wegener)

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir un ECRA [Jayne *et al.*, 2000] et deux études quasi expérimentales comparatives avant-après [Martinez *et al.*, 2008; Richter *et al.*, 1995] qui ont analysé l'efficacité des IgIV pour traiter une granulomatose avec polyangéite. Plus particulièrement, deux études ont analysé l'efficacité des IgIV chez des personnes atteintes soit d'une granulomatose avec polyangéite ou d'une polyangéite microscopique [Martinez *et al.*, 2008; Jayne *et al.*, 2000], tandis que la troisième étude a évalué l'efficacité des IgIV chez des personnes atteintes d'une granulomatose avec polyangéite ou d'une vasculite systémique avec un résultat positif de détection des anticorps anticytoplasmique polynucléaires neutrophiles [Richter *et al.*, 1995]. Les IgIV ont été administrées à une dose totale de 2 g/kg divisée durant 4 à 5 jours. Le traitement pouvait être répété au besoin. Ces trois études, qui ont porté sur des petits groupes de participants, ont analysé l'efficacité des IgIV sur un total de 71 personnes seulement.

En ce qui concerne la réponse au traitement, les résultats de l'ECRA ont mis en évidence un nombre plus élevé de personnes avec une réponse thérapeutique au traitement, correspondant à une diminution de 50 % de l'activité de la maladie dans le groupe traité avec des IgIV comparativement à celui traité avec un placebo après 3 mois de traitement ( $p = 0,015$ , rapport de cotes 8,56, 95 % CI, 1,74-42,2) [Jayne *et al.*, 2000]. De plus, la diminution de l'activité de la vasculite a été statistiquement plus élevée chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement aux personnes traitées avec un placebo après 1 mois de traitement (respectivement : 2,3 et 0,87,  $p < 0,001$ ) et 3 mois de traitement (respectivement : 4,1 et 2,3,  $p < 0,01$ ) [Jayne *et al.*, 2000]. Toutefois, aucune différence relative à la fréquence des rechutes n'a été observée entre les deux groupes [Jayne *et al.*, 2000]. Les résultats des deux autres études qui ont comparé l'efficacité des IgIV avant et après leur administration ont également mis en évidence une diminution de l'activité de la maladie (11 avant IgIV et 0 après 9 et 24 mois de traitement aux IgIV selon le *Birmingham Vasculitis Activity Score*) [Martinez *et al.*, 2008] ainsi qu'une diminution de l'extension de la vasculite (4 avant IgIV et 3 après IgIV selon le *Disease Extent Index*) [Richter *et al.*, 1995]. Aucune différence concernant la qualité de vie n'a été toutefois observée entre la période précédant le début de l'administration des Ig et 9 ou 24 mois de traitement avec des IgIV [Martinez *et al.*, 2008].

Une revue systématique de la littérature qui avait pour objectif d'évaluer les avantages et les inconvénients de différentes options thérapeutiques pour traiter des personnes atteintes de vasculite rénale a été repérée [Walters *et al.*, 2020]. La revue a retenu une unique étude qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des IgIV pour traiter une granulomatose avec polyangéite comparativement à un placebo. Les auteurs de cette revue ont conclu, à la suite de leur analyse, que les IgIV pouvaient être une option de thérapeutique envisageable pour aider à induire une rémission de la maladie. Toutefois, le maintien à long terme d'une rémission n'a pas été observé avec les IgIV [Walters *et al.*, 2020].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de la granulomatose avec polyangéite a été jugé faible (voir le tableau E-10 de l'[annexe E](#)).

### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus concernant le traitement de la granulomatose avec polyangéite :
  - Le nombre de personnes avec une réponse positive au traitement était plus élevé chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées avec un placebo (**niveau de preuve faible**).
  - Une diminution de l'activité de la vasculite ou de l'extension de la maladie a été observée entre les périodes avant et après l'administration des IgIV (**niveau de preuve faible**). Or, la diminution de l'activité de la maladie était comparable entre le groupe traité avec des IgIV et celui traité avec un placebo (**niveau de preuve faible**).
  - Aucune différence relative à la fréquence des rechutes n'a été observée entre les groupes traités avec des IgIV ou un placebo (**niveau de preuve faible**).
  - Aucune différence relative à la qualité de vie n'a été observée entre les périodes avant et après l'administration des IgIV (**niveau de preuve faible**).



**Tableau 14 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant les IgIV ou à un placebo chez des personnes atteintes de granulomatose avec polyangéite**

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité <b>IgIV vs placebo</b> chez des personnes atteintes de granulomatose de Wegener ou de polyangéite microscopique								
Jayne 2000 Royaume-Uni	ECRA Multisite	Personnes atteintes de granulomatose de Wegener (24) ou de polyangéite microscopique (10) avec une persistance de la maladie malgré l'administration de différents traitements.  <b>Âge moyen :</b> 53,8 ans IgIV : 57,1 ans Placebo : 50,4 ans  <b>Sexe :</b> 19F/15H IgIV : 10F/7H Placebo : 9F/8H  <b>Maladies :</b> IgIV : 13 personnes avec une granulomatose de Wegener et 4 avec une polyangéite microscopique Placebo : 11 personnes avec une granulomatose de Wegener et 6 avec une polyangéite microscopique	n = 34 IgIV : 17 Placebo : 17	<b>IgIV :</b> 0,4 g/kg /jour durant 5 jours  <b>Placebo :</b> aucune information  Un traitement par immunosuppresseur a été maintenu durant les 3 premiers mois de l'étude.	<b>Nombre de personnes avec une réponse thérapeutique positive au traitement (soit une diminution de 50 % du BVAS (Birmingham vasculitis activity score)) après 3 mois de traitement :</b>  <b>Score d'activité de la maladie :</b> avant traitement :  <b>Diminution du score d'activité de la maladie :</b> après 1 mois de traitement : après 3 mois de traitement :  <b>Fréquence des rechutes :</b>  <b>Nombre de personnes avec une vasculite active :</b> avant le traitement : après 3 mois de traitement :  <b>Diminution médiane du taux de protéine C-réactive (mg/l) :</b> après 2 semaines de traitement : après 1 mois de traitement :	14/17  6,1 (SD 1,56)  3,2 (SD 1,9) 4,1 (SD 2,3)  5/16  9/17 3/12  3,5 (-66 à 95) 4,0 (-26 à 96)	6/17  5,4 (SD 1,8)  0,87 (SD 1,6) 2,3 (SD 2,0)  4/15  12/17 7/12  -3,8 (-56 à 54) 0 (-32 à 20)	p = 0,015 rapport de cotes = 8,56, 95% CI, 1,74-42,2  avant vs après p < 0,001 p < 0,01  NS      p < 0,05
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après des IgIV</b> chez des personnes atteintes de granulomatose de Wegener ou de polyangéite microscopique								
Martinez 2008 France	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  Multisite	Personnes avec un diagnostic de granulomatose de Wegener ou de polyangéite microscopique dont la maladie a rechuté durant un traitement avec des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs ou durant l'arrêt du traitement  <b>Âge médian :</b> 53 ans (19-75 ans)  <b>Sexe :</b> 15F/7H	n = 22 IgIV : 22 Comparateur : 22	<b>IgIV :</b> 0,5 g/kg /jour durant 4 jours consécutifs, dose répétée chaque mois durant 6 mois  <b>Comparateur :</b> avant les IgIV  21 personnes ont été également traitées avec des corticostéroïdes (5-60 mg/jour de prednisone ou 1 g/jour de méthylprednisolone) et/ou des immunosuppresseurs.	<b>Nombre de personnes avec un échec de la thérapie :</b>  <b>Nombre de personnes en rémission après 6 mois d'IgIV :</b>  <b>Nombre de personnes en rémission partielle après 6 mois d'IgIV :</b>  <b>Nombre de personnes en rechute après 6 mois d'IgIV :</b>	1/22  16/22  2/22  3/22		

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		<b>Maladies :</b> 19 personnes avec une granulomatose de Wegner et 3 avec une polyangéite microscopique			<b>Nombre de personnes en rémission après 24 mois :</b>  <b>Nombre de personnes en rémission partielle après 24 mois :</b>  <b>Dose médiane de prednisone orale (mg/jour) :</b> 4 semaines d'IgIV : après 9 mois : après 24 mois :  <b>Score médian d'activité de la maladie (BVAS) :</b> après 9 mois : après 24 mois :  <b>Score du questionnaire sur la santé (SF-36 : Medical Outcomes Study Short Form 36) :</b> après 9 mois : après 24 mois :	7/22  2/22  20 (5-1 000)  11 (3-25)  39,11 ± 8,51		
Comparaison de l'efficacité <b>avant vs après des IgIV</b> chez des personnes atteintes de granulomatose de Wegener ou de vasculite systémique ANCA-positives								
Richter 1995 Allemagne	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	Personnes avec une vasculite systémique active associée ANCA positive (ANCA: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) qui présentent un bénéfice partiel après l'administration de cyclophosphamide  <b>Âge :</b> 25 à 62 ans  <b>Sexe :</b> 11F/4H  <b>Maladies :</b> 14 personnes avec une granulomatose de Wegner et 1 avec une vasculite systémique active associée ANCA positive	n = 15  IgIV : 15 Comparateur : 15	<b>IgIV :</b> 30 g//jour durant 5 jours (traitement unique pour 10 participants ou répété une 2 <sup>e</sup> fois pour 2 participants)  <b>Comparateur :</b> avant les IgIV	<b>Nombre de personnes avec une amélioration clinique de la maladie, 4 semaines après IgIV pour les personnes traitées avec une dose unique d'IgIV :</b>  <b>Extension médiane de la maladie avant et après IgIV (n=14) (selon DEI : Disease Extent Index) :</b>	6/10  3	4	

### 2.2.23. Maladie de Behçet

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la maladie de Behçet n'a été retenue.

### 2.2.24. Maladie de Kawasaki

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir neuf ECRA majoritairement réalisés au Japon, dont l'objectif de six essais était d'évaluer l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV avec de l'aspirine, en première intention pour traiter la maladie de Kawasaki comparativement à de l'aspirine uniquement [Onouchi *et al.*, 1995; Furusho *et al.*, 1991; Harada, 1991; Nagashima *et al.*, 1987; Newburger *et al.*, 1986; Furusho *et al.*, 1984]. Trois autres ECRA avaient pour objectif de comparer l'efficacité d'un retraitement de la maladie par IgIV comparativement à l'administration d'infliximab chez des enfants résistants à un premier traitement aux IgIV [Mori *et al.*, 2018; Youn *et al.*, 2016; Burns *et al.*, 2008]. Dans le cas d'un traitement de première intention, les IgIV ont été administrées à une dose comprise entre 0,1 à 0,4 g/kg durant 3 à 5 jours ou à une dose unique de 0,1 g/kg, en association avec de l'aspirine administrée à une dose comprise entre 30 et 100 mg/kg/jour durant la période de fièvre puis la dose a été diminuée entre 3 et 30 mg/kg/jour. L'efficacité des IgIV en traitement seul comparativement à de l'aspirine pour traiter les différents symptômes de la maladie de Kawasaki a été évaluée dans un seul essai [Furusho *et al.*, 1991]. Dans un contexte de retraitement, les IgIV ont été administrées à une dose totale de 2 g/kg à des petits groupes de moins de 50 participants. Dans les neuf ECRA, l'efficacité des IgIV a été évaluée sur un total de 1 521 enfants.

Dans l'ECRA de Newberger, une diminution plus marquée de la fièvre a été observée chez les personnes traitées avec des IgIV et de l'aspirine comparativement à de l'aspirine uniquement ( $p = 0,001$ ). Toutefois, le nombre d'enfants avec une température corporelle inférieure à 38 °C est moindre dans le groupe traité avec des IgIV et de l'aspirine comparativement au groupe traité avec de l'aspirine uniquement [Newburger *et al.*, 1986]. Une diminution plus importante de l'inflammation a également été observée entre le jour 1 et le jour 5 post-traitements chez les enfants traités avec des IgIV et de l'aspirine comparativement à ceux traités avec uniquement de l'aspirine selon le taux de leucocytes (- 4,1 vs - 0,5,  $p = 0,001$ ) et le taux de granulocytes (- 5,2 vs - 1,4,  $p = 0,0001$ ) [Newburger *et al.*, 1986]. En ce qui concerne la période fébrile, aucune différence n'a été observée entre les deux options de traitements dans deux ECRA [Onouchi *et al.*, 1995; Furusho *et al.*, 1984]. Par ailleurs, les résultats d'une troisième étude ont indiqué que la durée de la fièvre était de 3 jours après le traitement dans le groupe traité avec des IgIV et de l'aspirine comparativement à 7,9 jours dans le groupe traité uniquement avec de l'aspirine ( $p < 0,001$ ) [Nagashima *et al.*, 1987].

En ce qui concerne le risque de lésion ou d'anévrisme de l'artère coronaire, les résultats de 6 ECRA ont mis en évidence une diminution de leur prévalence chez les enfants traités avec des IgIV et de l'aspirine comparativement à ceux traités uniquement avec de l'aspirine, dans les 30 jours suivant le traitement. Cette différence a été retrouvée

statistiquement significative dans la majorité des essais (NS,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p = 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) [Onouchi *et al.*, 1995; Furusho *et al.*, 1991; Harada, 1991; Nagashima *et al.*, 1987; Newburger *et al.*, 1986; Furusho *et al.*, 1984]. Le risque d'anomalie ou d'anévrisme de l'artère coronaire a également été trouvé moins élevé à plus long terme, jusqu'à 24 mois post-traitement, chez les enfants traités avec des IgIV et de l'aspirine comparativement à ceux traités uniquement avec de l'aspirine ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p = 0,005$ ) [Furusho *et al.*, 1991; Harada, 1991; Nagashima *et al.*, 1987; Newburger *et al.*, 1986]. Quand les IgIV étaient administrées en monothérapie, le nombre d'enfants avec une lésion de l'artère coronaire a été trouvé statistiquement moins élevé comparativement au groupe traité avec de l'aspirine, durant les 30 jours suivant le traitement ( $p < 0,05$ ) [Furusho *et al.*, 1991]. Cette différence a été trouvée non statistiquement significative à plus long terme. Aucune différence relative à l'incidence des anomalies de l'artère coronaire n'a été observée durant la phase aiguë, mais aussi durant les 30 ou 60 jours suivant le traitement, et également 1 an après l'administration des IgIV, et cela dans les deux groupes d'enfants traités avec des IgIV intactes ou de l'aspirine [Harada, 1991].

En ce qui concerne le retraitement des enfants résistants à une première administration d'IgIV, les résultats des 2 ECRA ont mis en évidence un nombre plus élevé d'enfants avec une persistance de la fièvre dans les groupes traités aux IgIV comparativement à ceux traités avec l'infliximab [Youn *et al.*, 2016; Burns *et al.*, 2008]. Les résultats d'un troisième ECRA a montré que le pourcentage d'enfants sans fièvre était statistiquement moins élevé chez les enfants traités avec des IgIV comparativement à ceux traités avec l'infliximab ( $p = 0,023$ ) [Mori *et al.*, 2018]. En outre, la durée de la fièvre a été trouvée statistiquement plus longue chez les enfants traités avec des IgIV comparativement à ceux traités avec l'infliximab ( $p = 0,0071$ ,  $p = 0,044$ ) [Mori *et al.*, 2018; Youn *et al.*, 2016]. De plus, la durée des hospitalisations était statistiquement plus longue chez les enfants traités avec des IgIV comparativement à ceux traités avec l'infliximab ( $p = 0,046$ ) [Youn *et al.*, 2016]. Aucune différence relative à l'incidence des lésions des artères coronaires n'a été observée entre le traitement aux IgIV et à l'infliximab [Mori *et al.*, 2018; Youn *et al.*, 2016; Burns *et al.*, 2008].

Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des IgIV pour traiter et prévenir les conséquences cardiaques à long terme de la maladie de Kawasaki, a été repérée [Oates-Whitehead *et al.*, 2003]. Les auteurs de cette revue ont conclu que les nouvelles lésions des artères coronaires avaient diminué chez les enfants traités avec des IgIV et de l'aspirine comparativement à ceux traités uniquement avec de l'aspirine, dans les 30 jours suivant le traitement [Oates-Whitehead *et al.*, 2003]. De plus, la durée de la fièvre et des hospitalisations a diminué de manière statistiquement significative, sans augmentation significative de nombre d'événements indésirables [Oates-Whitehead *et al.*, 2003]. Deux autres revues systématiques avec méta-analyses avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'infliximab, de la méthylprednisolone en intraveineuse ou des IgIV chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki et qui étaient réfractaires à une dose initiale d'IgIV [Chan *et al.*, 2019; Crayne *et al.*, 2019]. La revue de Chan et ses collaborateurs a permis de repérer 12 études, portant sur 372 enfants. En ce qui concerne les lésions des artères

coronaires, l'analyse des données a indiqué que ni l'infliximab ni la méthylprednisolone n'étaient significativement plus bénéfiques qu'un deuxième traitement aux IgIV (infliximab : 0,85; 0,43-1,69;  $p = 0,46$ ; méthylprednisolone : 0,99; 0,52-1,88;  $p = 0,49$ ) [Chan *et al.*, 2019]. Plus précisément, aucune différence significative quant au risque d'anévrisme de l'artère coronaire (infliximab : 4,00; 0,52-30,76; méthylprednisolone : 0,84; 0,29-2,46;  $p = 0,24$ ) ou de dilatation des artères coronaires (infliximab : 0,64; 0,22-1,81;  $p = 0,87$ ; méthylprednisolone : 1,39; 0,48-4,00) n'a été trouvée entre les groupes [Chan *et al.*, 2019]. Dans la seconde revue réalisée par Crayne et ses collaborateurs, huit études pertinentes ont été incluses et les résultats de ces études ont également mis en évidence que les IgIV (6 %) par rapport à la méthylprednisolone (7 %) étaient associées à un risque relatif de lésions des artères coronaires de 0,9 (IC 95 %, 0,3-2,6;  $p = 0,9$ ); par rapport à l'infliximab, les résultats étaient associés à un risque relatif de 1,3 (IC 95 %, 0,3-5,6;  $p = 0,7$ ) [Crayne *et al.*, 2019]. Toutefois, les IgIV (1 %) ont semblé réduire significativement la présence d'anévrismes géants de 90 % comparativement à la méthylprednisolone (6 %) (RR = 0,1; IC 95 % 0,01-0,9;  $p = 0,01$ ) [Crayne *et al.*, 2019]. Le taux de résistance au traitement a semblé similaire entre les IgIV et l'infliximab (IgIV vs infliximab; 0,43; 0,21-0,89;  $p = 0,68$ ), alors que le traitement par méthylprednisolone a présenté un avantage moindre que les IgIV (IgIV vs méthylprednisolone : 1,16; 0,33-4,13  $p = 0,03$ ) [Chan *et al.*, 2019]. De plus, l'analyse de Crayne et ses collaborateurs a montré que la résolution de la fièvre était comparable chez les enfants traités avec des IgIV (73 %; IC 95 % 67-78 %) ou de la méthylprednisolone (72 %; IC 95 % 61-81 %) [Crayne *et al.*, 2019]. Or, les analyses concernant le traitement à l'infliximab (88 %, IC 95 % 75-96 %) ont indiqué une meilleure résolution de la fièvre d'environ 20 % comparativement aux IgIV (RR = 1,2; IC 95 % 1,1-1,4;  $p = 0,03$ ) [Crayne *et al.*, 2019].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour traiter la maladie de Kawasaki a été jugé de modéré à faible (voir le tableau E-11 de l'[annexe E](#)).

### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus concernant le traitement de la maladie de Kawasaki :
  - Le nombre d'enfants qui ont développé des lésions des artères coronaires au cours des 30 jours suivants le traitement était statistiquement inférieur chez les enfants traités avec des IgIV et de l'aspirine comparativement à ceux traités uniquement avec de l'aspirine (**niveau de preuve modéré**). Cette différence entre les deux traitements a été trouvée statistiquement significative dans deux études à plus long terme, alors que trois autres études n'ont pu observer cette différence (**niveau de preuve faible**).
  - Une diminution du nombre d'anévrismes de l'artère coronaire a été observée statistiquement significative dans les groupes traités avec des IgIV et de l'aspirine ou avec uniquement des IgIV comparativement au groupe traité uniquement avec de l'aspirine au cours des 30 jours suivant le traitement (**niveau de preuve de modéré à faible**). Le risque de lésion des artères coronaires a également été retrouvé moins élevé à plus long terme chez les enfants traités avec des IgIV et de l'aspirine comparativement à ceux traités uniquement avec de l'aspirine, mais cette différence n'a pas été identifiée pour le nombre d'anévrismes (**niveau de preuve faible**). En outre, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le nombre d'enfants avec des lésions des artères coronaires entre les groupes traités uniquement avec des IgIV ou de l'aspirine plus de 30 jours après le traitement (**niveau de preuve faible**).
  - Le nombre d'enfants qui ont présenté une diminution de la fièvre était statistiquement plus élevé chez les enfants traités avec des IgIV et de l'aspirine et les IgIV comparativement à ceux traités uniquement avec de l'aspirine (**niveau de preuve faible**). Globalement, la durée de la fièvre n'a pas été observée statistiquement différente entre les deux options de traitements (**niveau de preuve faible**).
  - Dans un contexte de retraitement, le nombre d'enfants avec une persistance de la fièvre a été trouvé plus élevé chez les enfants traités avec les IgIV comparativement à ceux traités avec l'infliximab (**niveau de preuve faible**). Le pourcentage d'enfants avec une diminution de la fièvre au cours des 48 h suivant le traitement était statistiquement moins élevé dans le groupe traité avec IgIV comparativement à celui traité avec l'infliximab (**niveau de preuve faible**). De plus, la durée de la fièvre était statistiquement plus longue durant le traitement aux IgIV comparativement au traitement à l'infliximab (**niveau de preuve faible**). Aucune différence n'a été observée concernant l'incidence des lésions de l'artère coronaire entre les IgIV et l'infliximab (**niveau de preuve modéré**).

**Tableau 15 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV ou des IgIV en association avec de l'aspirine comparativement à l'aspirine seule chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki ou comparativement à l'infliximab chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki et résistants à un premier traitement aux IgIV**

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité <b>IgIV et aspirine vs aspirine seule</b> chez des enfants atteints du syndrome de Kawasaki								
Newburger 1986 États-Unis	ECRA Multisite	Enfants atteints du syndrome de Kawasaki avec des preuves cliniques ou de laboratoire d'aucune autre maladie  <b>Aspirine :</b> (2,3±0,2 ans) <1 an H : 12% <1 an F : 11% ≥1 an H : 48% ≥1 an F : 30% <b>Aspirine + IgIV :</b> (2,7±0,2 ans) <1 an H : 13% <1 an F : 8% ≥1 an H : 45% ≥1 an F : 33%	n = 168  IgIV : 84 Comparateur : 84	<b>Aspirine + IgIV :</b> Aspirine : 100 mg/kg par jour durant 14 jours et 3 à 5 mg/kg par jour à partir du jour 15 IgIV : 400 mg/kg par jour durant 4 jours consécutifs  <b>Aspirine :</b> 100 mg/kg par jour durant 14 jours et 3 à 5 mg/kg par jour à partir du jour 15	<b>Prévalence des anomalies de l'artère coronaire :</b> après 2 semaines de traitement : après 7 semaines de traitement :  <b>Nombre d'enfants avec une anomalie de l'artère coronaire après le traitement:</b> après 2 semaines de traitement : après 7 semaines de traitement :  <b>Diminution de la fièvre (entre jour 1 et jour 2 après traitement) :</b>  <b>Nombre d'enfants avec une température maximale &lt; 38 °C au jour 2 :</b>  <b>Diminution de l'inflammation entre le jour 1 et 5 :</b> Taux de leucocytes (x10 <sup>9</sup> /L) : Taux de granulocytes (x10 <sup>9</sup> /L) : Taux de granulocytes immatures (x10 <sup>9</sup> /L) :  <b>Taux de plaquettes (x10<sup>9</sup>/L) :</b>	6/75 (8 %) 3/79 (3,8 %)  5/74 (6,8 %) 2/77 (2,6 %)  1,30 ± 0,16 °C  16/35 (46 %)  -4,1 ± 0,7 -5,2 ± 0,6 -1,2 ± 0,3  191,2 ± 19,0	18/78 (23,1 %) 14/79 (17,7 %)  15/75 (20,0 %) 11/75 (14,7 %)  0,42 ± 0,11 °C  30/35 (86 %)  -0,5 ± 0,7 -1,4 ± 0,7 -0,9 ± 0,3  237,2 ± 25,5	p = 0,01 Fisher exact test p = 0,005  p = 0,02 p = 0,01  p = 0,001  p = 0,001  p = 0,0001 p = 0,0001 p = 0,4229  p = 0,1500
Comparaison de l'efficacité <b>IgIV et aspirine vs aspirine seule</b> chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki								
Furusho 1984 Japon	ECRA Multisite	Enfants avec un diagnostic de maladie de Kawasaki.  <b>Âge moyen :</b> Aspirine + IgIV : 27 ± 20 mois Aspirine : 22 ± 16 mois  <b>Sexe :</b> Aspirine + IgIV : 16F/24G Aspirine : 20F/25G	n = 85  Aspirine + IgIV : 40 Comparateur : 45	<b>Aspirine + IgIV :</b> Aspirine : 30-50 mg/kg par jour durant la période de fièvre, 10-30 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la réaction aiguë IgIV : 400 mg/kg par jour durant 5 jours consécutifs  <b>Aspirine :</b> 30-50 mg/kg par jour durant la période de	<b>Nombre d'enfants avec une lésion de l'artère coronaire après 30 jours :</b>  <b>Nombre d'enfants avec une persistance des lésions coronaires entre les jours 30 et 60 :</b> Par échocardiographie :  <b>Durée de la fièvre (jours) :</b>  <b>Nombre de jours avec un taux anormal de protéine C réactive :</b>	6/40 (15 %)  3/6 1/6  9,0 ± 3,7  18,5 ± 7,2	19/45 (42 %)  14/19 11/19  10,3 ± 4,2  21,8 ± 7,8	p < 0,01  n.d.  NS  NS

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				fièvre, 10-30 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la réaction aiguë				
Comparaison de l'efficacité <b>IgIV et aspirine vs aspirine seule</b> chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki								
Nagashima 1987 Japon	ECRA Multisite	Enfants atteints de la maladie de Kawasaki sans lésions de l'artère coronaire  <b>Âge :</b> Aspirine + IgIV : 25,6 ± 20,1 mois Aspirine : 22,7 ± 14,4 mois  <b>Sexe :</b> Aspirine + IgIV : 23F/46G Aspirine : 26F/41G	n = 136 Aspirine + IgIV : 69 Comparateur : 67	<b>Aspirine + IgIV :</b> Aspirine : 30 mg/kg par jour IgIV : 400 mg/kg par jour durant 3 jours consécutifs  <b>Aspirine :</b> 30 mg/kg par jour	<b>Durée de la fièvre (jours) :</b> Totale : Après traitement :  <b>Nombre d'enfants avec une dilatation ou un anévrisme de l'artère coronaire :</b> 1 semaine après traitement : 2 semaines après traitement : 3 semaines après traitement : 4 semaines après traitement : Jusqu'à 30 jours après traitement :	8,3 ± 3,2 3,0 ± 3,1  1/60 (1,7 %) 5/69 (7,2 %) 10/69 (14,5 %) 9/69 (13 %) 11/69 (15,9 %)	12,6 ± 5,8 7,9 ± 5,5  4/62 (6,5 %) 17/67 (25,4 %) 21/67 (31,3 %) 21/67 (31,3 %) 25/67 (37,3 %)	p < 0,001 p < 0,001  NS p < 0,01 p < 0,05 p < 0,05 p < 0,01
Comparaison de l'efficacité <b>IgIV seules vs IgIV et aspirine vs aspirine seule</b> chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki								
Furuscho 1991 Japon Étude 1	ECRA Multisite	Enfants atteints de la maladie de Kawasaki  <b>Âge moyen :</b> Aspirine + IgIV : 27 ± 20 mois Comparateur : 22 ± 16 mois  <b>Sexe :</b> Aspirine + IgIV : 16F/24G Comparateur : 20F/25G	n = 85 Aspirine + IgIV : 40 Aspirine : 45	<b>Aspirine + IgIV :</b> Aspirine : 30-50 mg/kg par jour durant la période de fièvre, 10-30 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la réaction aiguë IgIV : 400 mg/kg par jour durant 5 jours consécutifs  <b>Aspirine :</b> 30-50 mg/kg par jour durant la période de fièvre, 10-30 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la réaction aiguë	<b>Nombre d'enfants avec une lésion de l'artère coronaire :</b> avant 30 jours post-traitement :  30 jours post-traitement :	6/40 (15,0%)  3/40 (7,5%)	19/45 (42,2%)  14/45 (31,1%)	p < 0,01  p < 0,05
Furuscho 1991 Japon Étude 2	ECRA Multisite	<b>Âge moyen :</b> IgIV 100 mg/ kg + aspirine : 23,7 ± 23,3 mois IgIV 200 mg/ kg + aspirine : 25,7 ± 21,6 mois IgIV 100 mg/ kg + aspirine : 29,7 ± 23,6 mois  <b>Sexe :</b> IgIV 100 mg/ kg + aspirine : 20F/21G	n = 145 IgIV 100 mg/ kg + aspirine : 41 IgIV 200 mg/ kg + aspirine : 51 IgIV 100 mg/ kg + aspirine : 53	<b>IgIV ± aspirine :</b> Aspirine : 30-50 mg/kg par jour durant la période de fièvre, 10-30 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la réaction aiguë IgIV : 100 ou 200 ou 400 mg/kg par jour durant 5 jours consécutifs  Aspirine : personnes traitées durant étude 1	<b>Nombre d'enfants avec une lésion de l'artère coronaire :</b> avant 30 jours post-traitement : 100 mg/ kg 200 mg/ kg 400 mg/ kg  30 jours post-traitement : 100 mg/ kg 200 mg/ kg 400 mg/ kg	11/41 (26,8 %) 7/51 (13,7 %) 11/53 (20,8 %)  6/40 (14 %) 3/51 (5,9 %) 6/53 (11,3 %)	19/45 (42,2%)  14/45 (31,1%)	Aspirine vs IgIV NS p < 0,01 p < 0,05



Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
		IgIV 200 mg/ kg + aspirine : 21F/30G IgIV 100 mg/ kg + aspirine : 17F/36G							
Furusho 1991 Japon Étude 3	ECRA Multisite	<b>Âge moyen :</b> IgIV 200 mg/ kg + aspirine : 24,3 ± 21,2 mois IgIV 200 mg/ kg : 24,1 ± 20 mois Aspirine : 21,9 ± 15,1 mois <b>Sexe :</b> IgIV 200 mg/ kg + aspirine : 21F/28G IgIV 200 mg/ kg : 26F/27G Aspirine : 23F/26G	n = 151 IgIV : Aspirine : 49 Aspirine + IgIV : 49	<b>IgIV :</b> 200 mg/kg par jour durant 5 jours <b>Aspirine :</b> 30-50 mg/kg par jour durant la période de fièvre, 10-30 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la réaction aiguë <b>Aspirine + IgIV :</b> Les deux traitements combinés décrits précédemment	<b>Nombre d'enfants avec une lésion de l'artère coronaire :</b> avant 30 jours post-traitement :  30 jours post-traitement :	IgIV seule  10/53 (18,9%)  4/51 (7,8%)	IgIV+ Aspirine  9/49 (18,4%)  5/49 (10,2%)	Aspirine  19/49 (38,8%)  9/47 (19,1%)	IgIV + Aspirine vs Aspirine p < 0,05 IgIV vs aspirine p < 0,05  NS
Furusho 1991 Japon Étude 1 et 2 et 3	ECRA Multisite	<b>Âge moyen :</b> non défini <b>Sexe :</b> non défini	n = 340 IgIV : 246 Aspirine : 94		<b>Pourcentage d'enfants sans lésions de l'artère coronaire :</b> durant phase aiguë : 1 mois : 2 mois : 6 mois : 12 mois : 24 mois :	82,5 % 91,3 % 94,3 % 95,9 % 98,0 % 98,8 %	59,6% 75,0% 83,7% 88,0% 92,4% 92,4%		p < 0,01 p < 0,01 p < 0,01 p < 0,01 p < 0,05 p < 0,01
Comparaison de l'efficacité des IgIV et de l'aspirine vs l'aspirine seule chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki									
Harada 1991 Japon Étude 1	ECRA Multisite	Enfants avec un diagnostic de maladie de Kawasaki. <b>Âge moyen :</b> Aspirine : 22,1 ± 15,0 mois IgIV-pepsine : 21,6 ± 14,7 mois IgIV intacte : 19,2 ± 15,4 mois <b>Sexe :</b> Aspirine : 28F/47G IgIV-pepsine : 33F/40G IgIV intacte : 30F/36G	n = 214 Aspirine : 75 IgIV intacte : 66 et IgIV-pepsine : 73	<b>IgIV :</b> dose unique 100 mg/kg une fois IgIV intacte <b>Aspirine :</b> 50 mg/kg par jour	<b>Incidence des anomalies de l'artère coronaire - % global :</b> À l'enrôlement : Phase aiguë : 30 jours : 60 jours : 1 an :  <b>Pourcentage de personnes avec une dilatation de l'artère coronaire :</b> À l'enrôlement : Phase aiguë : 30 jours : 60 jours : 1 an :  <b>Pourcentage de personnes avec un anévrisme :</b> Phase aiguë : 30 jours : 60 jours : 1 an :	Intacte  7,6 % 33,3 % 21,2 % 15,1 % 4,5 %  7,6 % 27,3 % 15,2 % 10,6 % 3,0 %  6,1 % 6,1 % 4,5 % 1,5 %	Aspirine  9,3 % 38,7 % 20,3 % 14,9 % 4,1 %  9,3 % 29,3 % 12,2 % 12,2 % 2,7 %  9,3 % 8,1 % 2,7 % 1,4 %		NS  NS  NS

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Harada 1991 Japon  Étude 2	ECRA  Multisite	<b>Âge moyen :</b> Aspirine : 18,5 ± 12,1 mois IglV-pepsine : 21,0 ± 13,4 mois IglV intacte : 17,7±11,3 mois  <b>Sexe :</b> Aspirine : 41F/59G IglV-pepsine : 33F/63G IglV intacte : 41F/59G	n = 295 Aspirine : 99 IglV intacte : 100 et IglV-pepsine : 96	<b>IgIV + Aspirine :</b> IglV : 100 mg/kg par jour durant 5 jours consécutifs Aspirine 50 mg/kg par jour <b>Aspirine :</b> 50 mg/kg par jour	<b>Incidence des anomalies de l'artère coronaire - % global chez les personnes avec des problèmes de l'artère coronaire à l'enrôlement :</b> À l'enrôlement : Phase aiguë : 30 jours : 60 jours : 1 an :  <b>Incidence des anomalies de l'artère coronaire - % global en excluant les anomalies à l'enrôlement) :</b> Phase aiguë : 30 jours : 60 jours : 1 an :  <b>Pourcentage de personnes avec une dilatation de l'artère coronaire et de personnes avec des problèmes de l'artère coronaire à l'enrôlement :</b> À l'enrôlement : Phase aiguë : 30 jours : 60 jours : 1 an :  <b>Pourcentage de personnes avec un anévrisme avec les personnes avec des problèmes de l'artère coronaire à l'enrôlement :</b> Phase aiguë : 30 jours : 60 jours : 1 an :  <b>Pourcentage de personnes avec une dilatation de l'artère coronaire avec les personnes avec des problèmes de l'artère coronaire à l'enrôlement :</b> Phase aiguë : 30 jours : 60 jours : 1 an :  <b>Pourcentage de personnes avec un anévrisme et de personnes avec des problèmes</b>	11,1 36,7 18,9 10,7 3,2  28,7 11,9 6,1 2,4  11,0 % 31,6 % 14,7 % 7,5 % 3,2 %  5,1 % 4,2 % 3,2 % 3,2 %  25,3 % 9,5 % 3,7 % 2,4 %	11,0 51,6 31,6 22,0 11,0  45,4 24,7 16,0 7,4  11,1 % 33,2 % 16,8 % 13,2 % 7,7 %  18,6 % 14,7 % 8,8 % 3,3 %  29,1 % 12,9 % 8,6 % 6,2 %	NS p < 0,05 p < 0,05 p < 0,05 NS  p < 0,05 NS NS NS  NS  p < 0,01 p < 0,05 NS NS  NS

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
					de l'artère coronaire à l'enrôlement :				
					Phase aiguë :	3,4 %	16,3 %	p < 0,01	
					30 jours :	2,4 %	11,8 %	p < 0,05	
					60 jours :	2,4 %	7,4 %	NS	
					1 an :	2,4 %	1,2 %	NS	
Comparaison de l'efficacité <b>IgIV et aspirine vs aspirine seule</b> chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki									
Onouchi 1995 Japon	ECRA Multisite	Enfants avec un diagnostic de maladie de Kawasaki <b>Âge moyen :</b> aucune information <b>Sexe :</b> aucune information	n = 85 Aspirine + IgIV : 24 pour la dose <b>200 mg/kg</b> et 34 pour la dose <b>400 mg/kg</b> Aspirine : 27	<b>Aspirine + IgIV :</b> Aspirine : 50 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la période de fièvre puis 30 mg/kg par jour IgIV alkylées: <b>200 mg/kg</b> ou <b>400 mg/kg</b> par jour durant 3 jours consécutifs <b>Aspirine :</b> 50 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la période de fièvre puis 30 mg/kg par jour	<b>Incidence des lésions de l'artère coronaire :</b> 15 jours après début du traitement : 30 jours après début du traitement : 60 jours après début du traitement : <b>Nombre de jours de fièvre :</b>	200 mg 33,3 % 16,7 % 12,5% 8,6 ± 3,7 (n = 38)	400 mg 29,4 % 14,7 % 11,8 % 9,5±3,6 (n = 42)	37,0% 29,6% 11,1% 11,2 ± 5,9 (n = 46)	NS NS NS
Comparaison de l'efficacité <b>IgIV vs infliximab</b> chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki et résistants à un premier traitement aux IgIV									
Burns 2008 États-Unis	ECRA Multisite	Enfants atteints de la maladie de Kawasaki et avec une rechute après 48h à 7 jours après un premier traitement par IgIV <b>Âge moyen :</b> IgIV : 22 mois Infliximab : 20 mois <b>Sexe :</b> IgIV : 3F/9G Comparateur : 4F/8G	n = 24 IgIV : 12 Comparateur : 12	<b>IgIV :</b> 2 g/kg <b>Infliximab :</b> 5 mg/kg Traitement concomitant avec de l'aspirine pour tous les participants, par voie orale 80-100 mg/kg/jour durant 1 semaine puis 3-5 mg/kg/jour.	<b>Nombre de personnes sans fièvre :</b> <b>Nombre de personnes avec persistance de la fièvre :</b> <b>Nombre de personnes avec de la fièvre :</b> durant 2 jours après le traitement : durant + de 2 jours de traitement : <b>AUC<sub>0-36</sub> moyen (aire sous la courbe de température du début de la première perfusion du médicament à l'étude (temps 0) à 36 heures plus tard) :</b> <b>Taux de protéine C réactive (mg/dl)</b> avant : après le traitement : <b>Numération des globules blancs (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) :</b> avant : après le traitement : <b>Numération des neutrophiles (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) :</b>	8/12 4/12 2 2 1331 8,2 4,8 13,5 12,8 5,1	11/12 1/12 1 0 1333 7,6 6,2 16,1 14,9 7,2	avant vs après NS IgIV vs infliximab p = 0,34 avant vs après infliximab p = 0,02 IgIV vs infliximab p = 0,44 p = 0,37	



### **2.2.25. Polyangéite microscopique**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter spécifiquement une polyangéite microscopique n'a été retenue. Toutefois, un ECRA [Jayne *et al.*, 2000] et une étude quasi expérimentale comparative avant-après [Martinez *et al.*, 2008] ont analysé l'efficacité des IgIV pour traiter une polyangéite microscopique ou une granulomatose avec polyangéite. Seulement 13 personnes atteintes de polyangéite microscopique ont participé aux deux études sur un total de 56 personnes. Globalement, les résultats semblent indiquer une efficacité des IgIV sur l'activité de la polyangéite microscopique [Martinez *et al.*, 2008; Jayne *et al.*, 2000]. Toutefois, les résultats sur l'efficacité des IgIV pour traiter une granulomatose de polyangéite ou une polyangéite microscopique n'ont pu être séparés.

### **2.2.26. Polyartérite noueuse**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la polyartérite noueuse n'a été retenue.

### **2.2.27. Syndrome de Cogan**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter le syndrome de Cogan n'a été retenue.

### **2.2.28. Syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter spécifiquement un syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique n'a été retenue. Toutefois, une revue systématique de la littérature qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de différents traitements, dont les IgIV, chez des personnes atteintes de vasculite urticarienne a été repérée [Kolkhir *et al.*, 2019]. La revue a retenu 261 études qui ont évalué l'efficacité de plusieurs thérapies pour traiter une vasculite urticarienne chez un total de 789 personnes [Kolkhir *et al.*, 2019]. L'analyse des données a indiqué que les corticostéroïdes, le cyclophosphamide, la dapsonne, l'acide mycophénolique, la plasmaphérèse, la colchicine, l'hydroxychloroquine, les médicaments biologiques, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, la cyclosporine et les IgIV sont efficaces pour traiter les symptômes cutanés et extracutanés tels que les manifestations articulaires, oculaires, pulmonaires et gastro-intestinales ou la fièvre [Kolkhir *et al.*, 2019].

### **2.2.29. Syndrome de Susac**

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une seule étude de cohorte qui a évalué l'efficacité de différents traitements chez des personnes atteintes du syndrome de Susac [Mateen *et al.*, 2012]. Aucune information sur la posologie des différents traitements n'a été précisée dans l'étude. L'efficacité des IgIV chez onze participants a été comparée à un échange plasmatique chez neuf autres participants. Des traitements concomitants comme des corticostéroïdes, des agents

immunosuppresseurs et des agents antiplaquettaires semblent avoir été également administrés à certains des participants à l'étude.

En ce qui concerne l'efficacité du traitement, aucune différence concernant le nombre de personnes avec une diminution des symptômes ou une stabilisation de la maladie n'a été observée entre les personnes traitées avec des IgIV et celles traitées par un échange plasmatique [Mateen *et al.*, 2012].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour traiter le syndrome de Susac a été jugé faible (voir le tableau E-12 de l'[annexe E](#)).

#### **En résumé...**

- ✓ Selon le document retenu concernant le traitement du syndrome de Susac :
  - Aucune différence concernant le nombre de personnes avec une amélioration des symptômes ou une stabilisation de la maladie n'a été observée entre les personnes traitées avec des IgIV et celles traitées par un échange plasmatique (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 16 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à un échange plasmatique chez des personnes atteintes du syndrome de Susac**

Auteur, Année, Pays, (période à l'étude)	Type d'étude (n <sup>bre</sup> étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison de l'efficacité des <b>IgIV vs échange plasmatique</b> chez des personnes atteintes du syndrome de Susac								
Mateen 2012 États-Unis (1998-2011)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	Personnes atteintes du syndrome de Susac  <b>Âge moyen :</b> 35 ans (19-65 ans)  <b>Sexe :</b> 24F/5H	n = 29  IgIV : 11  Échange plasmatique : 9  Les traitements concomitants possibles sont la méthylprednisolone ou dexaméthasone, les corticostéroïdes, la cyclophosphamide, le mofétilmycophénolate, l'azathioprine, le rituximab ou un agent antiplaquettaire.	<b>IgIV :</b> aucune information  <b>Échange plasmatique :</b> aucune information	<b>Nombre de personnes avec une diminution des symptômes :</b>  <b>Nombre de personnes avec une stabilisation de la maladie :</b>  <b>Nombre de personnes avec une détérioration des symptômes :</b>  <b>Nombre de personnes avec des résultats mitigés :</b>	6/11  2/11  2/11  1/11	6/9  2/9  0/9  Non déterminé	

### **2.2.30. Vasculite à IgA**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la vasculite à IgA n'a été retenue.

### **2.2.31. Vasculite leucocytoclasique**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la vasculite leucocytoclasique n'a été retenue.

### **2.2.32. Vasculite lymphocytaire**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la vasculite lymphocytaire n'a été retenue.

### **2.2.33. Vasculite primaire du système nerveux central**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la vasculite primaire du système nerveux central n'a été retenue.

### **2.2.34. Vasculopathie au lévamisole**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la vasculopathie au lévamisole n'a été retenue.

## **2.3. Innocuité des IgIV**

### **2.3.1. Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires**

Lors de la recherche documentaire concernant l'efficacité des IgIV pour traiter les indications rhumatologiques à l'étude dans le présent rapport, 29 études primaires qui ont évalué l'innocuité des IgIV ont été répertoriées, soit 13 ECRA, 9 études de cohorte et 7 études quasi expérimentales comparatives avant-après. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 16.

#### **2.3.1.1. IgIV comparativement à aucun traitement**

Au total, sept études quasi expérimentales comparatives ou non comparatives avant-après et huit études de cohorte ont rapporté des données sur l'innocuité durant la période de traitement avec des IgIV. Les participants ne semblent pas avoir reçu de traitement particulier durant la période qui a précédé l'administration des IgIV. Dans ces études, la fréquence des effets indésirables a varié entre 0 % et 44 % [Chaigne *et al.*, 2020; Nieto-Aristizabal *et al.*, 2019; Sanges *et al.*, 2017; Raja *et al.*, 2016; Ky *et al.*, 2015; Poelman *et al.*, 2015; Birnbaum *et al.*, 2014; Zandman-Goddard *et al.*, 2012; Rist *et al.*, 2011; Martinez *et al.*, 2008; Nacci *et al.*, 2007; Kamali *et al.*, 2005; Tsurikisawa *et al.*, 2004; Schroeder *et al.*, 1996; Richter *et al.*, 1995]. Plus particulièrement, cinq de ces études n'ont rapporté aucun effet indésirable [Nieto-Aristizabal *et al.*, 2019; Raja *et al.*, 2016; Nacci *et al.*, 2007;



Tsurikisawa *et al.*, 2004; Richter *et al.*, 1995]. La nature des effets indésirables décrits était généralement légère; comprenant une hypotension, une anémie modérée, une neutropénie modérée, des migraines, des maux de dos, une hypertension, de la fièvre, un dérangement gastro-intestinal, des nausées ou vomissements, un érythème, des infections, de la fatigue, des palpitations, une arthralgie ou une myalgie, une éruption cutanée ou prurit, une faiblesse générale, de l'urticaire et des douleurs abdominales [Chaigne *et al.*, 2020; Sanges *et al.*, 2017; Ky *et al.*, 2015; Poelman *et al.*, 2015; Zandman-Goddard *et al.*, 2012; Rist *et al.*, 2011; Martinez *et al.*, 2008; Kamali *et al.*, 2005; Schroeder *et al.*, 1996]. Néanmoins, six études ont rapporté également des effets indésirables sévères tels qu'une insuffisance rénale, une méningite aseptique, une attaque ischémique, une thrombose veineuse profonde, un syndrome œdémateux diffus, une dyspnée et une céphalée avec une douleur intolérable [Chaigne *et al.*, 2020; Sanges *et al.*, 2017; Poelman *et al.*, 2015; Birnbaum *et al.*, 2014; Zandman-Goddard *et al.*, 2012; Martinez *et al.*, 2008].

### **2.3.1.2. IgIV comparativement à un placebo**

Cinq ECRA ont comparé l'innocuité des IgIV à celle d'un placebo. Aucune différence significative concernant l'incidence des effets indésirables n'a été rapportée entre les groupes traités avec des IgIV ou ceux traités avec un placebo. Les effets indésirables rapportés à la suite d'un traitement avec des IgIV étaient généralement de nature légère, soit des frissons, de la fièvre, des vomissements, des migraines, de la fatigue, une augmentation du taux de protéine C réactive ou de l'alanine aminotransférase ou de l' $\gamma$ -glutamyltranspeptidase ou de la lactate déshydrogénase ou de la créatinine, de la lassitude, un érythème, un purpura, des douleurs thoraciques, des maux de dos, des démangeaisons ou un gonflement au site d'injection, de l'œdème dans les membres, une diminution du taux de plaquettes ou des globules blancs et une polyarthralgie [Koike *et al.*, 2015; Takehara *et al.*, 2013; Jayne *et al.*, 2000; Silverman *et al.*, 1994]. La fréquence des effets indésirables a varié entre 28,5 % et 70,5 %. L'absence d'effets indésirables associés à l'administration des IgIV a été observée dans un seul ECRA [Bagge *et al.*, 1996]. Des effets indésirables graves, soit une hépatite, une dyspnée, une augmentation sévère de la créatinine et une méningite aseptique, ont été rapportés dans deux essais [Jayne *et al.*, 2000; Silverman *et al.*, 1994]

### **2.3.1.3. IgIV comparativement à un traitement avec des immunosuppresseurs**

Une étude de cohorte et trois ECRA qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité des IgIV comparativement à celle d'un traitement par un immunosuppresseur ont rapporté des données sur l'innocuité des IgIV. Les résultats de l'étude de Monova et Monov ont indiqué que le nombre de personnes avec une infection était statistiquement moins élevé dans le groupe traité avec des IgIV comparativement aux groupes traités avec des immunosuppresseurs (respectivement : 3,28 % vs 33,33 % cyclophosphamide et 21,74 % azathioprine) [Monova et Monov, 2006]. En ce qui concerne les effets indésirables associés aux immunosuppresseurs, les données de l'étude ont rapporté que les participants ont présenté un taux faible de globules blancs dans 44 % des cas, une aménorrhée chez certaines femmes et une ostéoporose dans environ 4 % des cas, alors que ces complications n'ont pas été identifiées chez aucun des participants traités avec des

IgIV [Monova et Monov, 2006]. Les résultats des trois autres études ont montré que le nombre de personnes qui ont développé des effets indésirables semblait similaire entre les deux options thérapeutiques [Mori *et al.*, 2018; Youn *et al.*, 2016; Burns *et al.*, 2008]. En général, les effets indésirables après le traitement avec des IgIV étaient de nature légère, soit une infection ou une inflammation des voies respiratoires ou autre, un temps de thromboplastine partiel activé allongé, une hémorragie anale, une épistaxis, une augmentation du taux de cholestérol sanguin ou du taux d'éosinophile, une conjonctivite, un ulcère de décubitus, une éruption médicamenteuse, un œdème périphérique, une nasopharyngite, un trouble tubulaire du rein, une dépression respiratoire, une érosion cutanée, une stomatite, des vomissements, de la constipation, une dermatite de contact, de l'urticaire, une bronchite et de la fièvre avec ou sans frissons [Mori *et al.*, 2018; Youn *et al.*, 2016; Burns *et al.*, 2008]. Dans l'ECRA de Burns, les auteurs ont relaté le développement d'un effet indésirable sévère soit une hépatomégalie, chez un seul participant [Burns *et al.*, 2008].

#### 2.3.1.4. IgIV comparativement à l'aspirine

Les auteurs de cinq ECRA qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement combinant des IgIV et de l'aspirine comparativement à celle d'un traitement par aspirine seule ont rapporté des données sur l'innocuité des IgIV. Lorsque les effets indésirables ont été rapportés pour les deux options thérapeutiques, aucune différence significative n'a été observée [Onouchi *et al.*, 1995; Newburger *et al.*, 1986; Furusho *et al.*, 1984]. En général, les effets indésirables suivant le traitement avec des IgIV étaient de nature légère, soit des frissons, des gonflements, une éruption cutanée croissante et décroissante, une splénomégalie, une neutropénie, de la fièvre, de l'urticaire, de l'érythème et des nausées [Onouchi *et al.*, 1995; Furusho *et al.*, 1991; Nagashima *et al.*, 1987; Newburger *et al.*, 1986; Furusho *et al.*, 1984]. Aucun effet indésirable sévère chez les enfants traités avec des IgIV n'a été observé. Toutefois, les données de l'ECRA de Newburger ont indiqué que trois enfants (4 %) traités avec des IgIV et de l'aspirine ont développé une insuffisance cardiaque congestive légère, associée certainement à la maladie de Kawasaki, et que 4 enfants traités avec de l'aspirine ont développé le même symptôme [Newburger *et al.*, 1986]. Un enfant traité avec des IgIV a également développé une septicémie [Newburger *et al.*, 1986].

**Tableau 17 Synthèse des résultats sur l'innocuité des IgIV en comparaison avec un placebo ou un traitement aux immunosuppresseurs ou à l'aspirine ou à l'absence de traitement spécifique dans 34 indications rhumatologiques**

Auteur, Année, Pays (période à l'étude)	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
<b>Comparateur</b> : aucun traitement dans le cadre d'une étude quasi expérimentale comparative avant-après								
Schroeder 1996 Allemagne	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (lupus érythémateux disséminé)	n = 12	<b>IgIV</b> : 30 g d'IgIV sulfonées durant 4 jours consécutifs à J1 et J21 <b>Comparateur</b> : avant les IgIV Durant les 4 semaines précédant le traitement aux IgIV et les 6 semaines qui ont suivi l'administration des IgIV, les personnes ont été traitées également avec prednisolone (100 mg/jour) ou azathioprine (100 mg/jour) ou hydroxychloroquine (200 mg/jour).	<b>Nombre de personnes avec des effets indésirables</b> :	1/12	Non rapporté	S.O.	Hypotension
Ky 2015 États-Unis	Étude quasi expérimentale non comparative avant-après  (lupus cutané)	n = 16	<b>IgIV</b> : 500mg/kg/jour durant 4 jours consécutifs, répétées tous les mois durant 3 mois <b>Comparateur</b> : avant le traitement aux IgIV	<b>Nombre d'effets indésirables</b> :	15	Non rapporté	S.O.	Anémie modérée (2 réactions), neutropénie modérée (1 réaction), céphalée(5 réactions), maux de dos (1 réaction), hypertension (1 réaction), fièvre (2 réactions), dérangement gastro-intestinal (1 réaction), nausée ou vomissement (2 réactions), érythème multiforme de l'herpès (1 réaction)
Nacci 2006 Italie	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (sclérose systémique)	n = 7	<b>IgIV</b> : 2 g/kg par mois Ig administrées durant 4 jours pour 6 cycles consécutifs de traitement  <b>Comparateur</b> : avant le traitement aux IgIV (médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur de la cyclooxygénase-2, stéroïde par voie orale, méthotrexate, cyclophosphamide)	<b>Nombre d'effets indésirables</b> :	0	Non rapporté	S.O.	S.O.
Tsurikisawa 2004 Japon	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (granulomatose éosinophilique avec polyangéite)	n = 15	<b>IgIV</b> : 400 mg/kg par jour durant 5 jours.  <b>Comparateur</b> : avant IgIV Toutes les personnes ont été traitées avec des corticostéroïdes avec ou sans cyclophosphamide	<b>Nombre d'effets indésirables significatifs</b> :	0	Non rapporté	S.O.	S.O.

Auteur, Année, Pays (période à l'étude)	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Martinez 2008 France	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (granulomatose avec polyangéite ou polyangéite microscopique)	n = 22	<b>IgIV</b> : 0,5 g/kg /jour durant 4 jours consécutifs, la dose est répétée chaque mois pendant 6 mois  <b>Comparateur</b> : avant les IgIV  21 personnes ont également été traitées avec des corticostéroïdes (5-60 mg/jour de prednisone ou 1g/jour de méthylprednisolone) et/ou des immunosuppresseurs	<b>Nombre de personnes avec un effet indésirable grave</b> :  <b>Nombre de personnes avec un effet indésirable modéré et transitoire</b> :  <b>Nombre de personnes avec un effet indésirable sévère ou qui a mis leur vie en péril</b> :	1  7/22 (31,8 %)  0	Non rapporté	S.O.	Insuffisance rénale (1 personne), nausée/vomissement (2 personnes), céphalée (5 personnes), infections (2 personnes), fièvre (1 personne), arthralgie (1 personne), symptômes d'allure grippale (1 personne)
Richter 1995 Allemagne	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (granulomatose avec polyangéite ou vasculite systémique ANCA positive)	n = 15	<b>IgIV</b> : 30 g/jour durant 5 jours (traitement unique pour 10 participants ou répété une 2 <sup>e</sup> fois pour 2 participants)  <b>Comparateur</b> : avant les IgIV	<b>Nombre d'effets indésirables</b> :	0	Non rapporté	S.O.	S.O.
Zandman-Goddard 2012 Israël	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (11 personnes atteintes de lupus érythémateux disséminé, 6 personnes atteintes d'un syndrome des antiphospholipides secondaire au lupus érythémateux disséminé. Les participants pouvaient également être atteints de sclérose systémique, vasculite rhumatoïde, polyarthrite noueuse, syndrome de Sjögren ou de dermatomyosite)	n = 17	<b>IgIV</b> : 2 g/kg divisées sur 5 jours. Le traitement a été répété tous les mois durant 6 mois.  <b>Comparateur</b> : avant les IgIV	<b>Nombre de personnes avec des effets indésirables légers</b> :  <b>Après 1<sup>er</sup> traitement</b> :  <b>Après 2<sup>e</sup> traitement</b> :  <b>Nombre de personnes avec des effets indésirables sévères</b> :	3/17 (18 %)  59 %  2	Non rapporté	S.O.	Céphalée (2 personnes), nausée (1 personne), fatigue (1 personne), palpitations (1 personne) et dyspnée (1 personne)  Embolie pulmonaire (1 personne) et convulsions (1 personne)

Auteur, Année, Pays (période à l'étude)	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Poelman 2015 États-Unis	Étude quasi expérimentale avant-après associée à une étude de cohorte avec des groupes historiques (sclérose systémique)	n = 30	<b>IgIV</b> : 2 g/kg par mois Ig administrées sur 2 à 5 jours durant 6 mois  <b>Comparateur</b> : avant le traitement aux IgIV  Traitements concomitants aux IgIV possibles mycophénolate de mofétil, prednisone, cyclophosphamide, méthotrexate, imatinib et hydroxychloroquine.	<b>Pourcentage d'effets indésirables</b> : <b>céphalée</b> : <b>fatigue</b> : <b>nausées avec ou sans vomissement</b> : <b>fièvre</b> : <b>arthralgie ou myalgie</b> : <b>éruption cutanée et/ou prurit</b> : <b>faiblesse générale</b> :  <b>Nombre de personnes qui ont développé une méningite aseptique</b> :  <b>Nombre de personnes qui ont développé une attaque ischémique transitoire</b> :  <b>Nombre de personnes qui ont développé une lésion aiguë des reins</b> :	40 % 23,3 % 13,3 % 10 % 10 % 10 % 10 %  1/30  1/30  1/30	Non rapporté	S.O.	Céphalée, fatigue, nausée avec ou sans vomissement, fièvre, arthralgie ou myalgie, éruption cutanée et/ou prurit, faiblesse générale, méningite aseptique, attaque ischémique transitoire et lésion aiguë des reins
<b>Comparateur</b> : aucun traitement dans le cadre d'une étude de cohorte								
Sanges 2017 France	Étude de cohorte rétrospective (sclérose systémique)	n = 46	<b>IgIV</b> : dose 2 g/kg par cycle répartis sur 2 ou 4 jours, répétée toutes les 3 et 4 semaines en association avec un anti-inflammatoire, un immunosuppresseur ou un immunomodulateur <b>Comparateur</b> : avant IgIV (anti-inflammatoire, immunosuppresseur et immunomodulateur dont les corticostéroïdes)	<b>Nombre d'effets indésirables sévères</b> :  <b>Nombre d'effets indésirables mineurs</b> :	2  9	Non rapporté	S.O.	Thrombose veineuse profonde (1 personne), syndrome œdémateux diffus (1 personne), fièvre et frisson (3 cas), éruption cutanée (3 cas), céphalée (3 cas)
Birnbaum 2014 États-Unis	Étude de cohorte rétrospective (syndrome de Sjögren)	n = 10	<b>IgIV</b> : 2 g/kg, traitement répété tous les mois <b>Comparateur</b> : traitement des symptômes de la maladie sans IgIV	<b>Nombre de personnes avec effets indésirables sévères</b> :	1/10	Non rapporté	S.O.	Céphalée avec douleur intolérable
Rist 2011 France	Étude de cohorte rétrospective (syndrome de Sjögren)	n = 19	<b>IgIV</b> : 2g/kg, dose divisée durant 2 ou 5 jours 2 personnes ont reçu de la méthylprednisolone à chaque administration d'IgIV. <b>Comparateur</b> : traitement avant IgIV  7 personnes ont reçu différents immunosuppresseurs seuls ou en combinaison avec d'autres	<b>Nombre de personnes avec des effets indésirables mineurs nécessitant l'arrêt du traitement</b> :  <b>Nombre d'effets indésirables sévères</b> :	1/19  0	Non rapporté	S.O.	Nausée

Auteur, Année, Pays (période à l'étude)	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
			traitements avant les IgIV et 13 personnes ont reçu de la prednisone par voie orale (10,5 mg par jour)					
Kamali 2005 Turquie	Étude de cohorte  (lupus érythémateux disséminé)	n = 8	<b>IgIV</b> : 400 mg/kg durant 5 jours consécutifs, traitement répété tous les mois jusqu'à la rémission de la maladie.  <b>Comparateur</b> : avant IgIV	<b>Nombre de personnes avec des effets indésirables graves</b> :  <b>Nombre de personnes avec des effets indésirables</b> :	0  2	Non rapporté	S.O.	Fièvre transitoire
Nieto-Aristizabal 2019 Colombie	Étude de cohorte  (lupus érythémateux disséminé)	n = 63	<b>IgIV</b> : 2 g/kg, dose divisée sur 2 à 5 jours à chaque cycle, en association avec héparine et corticostéroïdes <b>Comparateur</b> : avant IgIV	<b>Nombre de personnes avec des effets indésirables graves</b> :	0	Non rapporté	S.O.	S.O.
Raja 2016 Royaume-Uni	Étude de cohorte  (sclérose systémique)	n = 15	<b>IgIV</b> : 2g/kg dose ajustée au poids idéal, dose divisée durant 1 à 3 jours, répétée initialement toutes les 4 semaines puis toutes les 6 semaines, 8 semaines et tous les 3 ou 4 mois.  <b>Comparateur</b> : avant IgIV Tous les participants ont reçu des inhibiteurs de la pompe à protons, des antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine, des agents prokinétiques et des immunosuppresseurs.	<b>Nombre d'effets indésirables significatifs</b> :	0	Non rapporté	S.O.	S.O.
<b>Comparateur</b> : aucun traitement par IgIV								
Chaigne 2020 France	<b>Étude de cohorte rétrospective (sclérose systémique)</b>	n = 52	<b>IgIV</b> : 2 g/kg par cycle <b>Comparateur</b> : aucun traitement avec des IgIV Les IgIV ont été administrées en combinaison avec des corticostéroïdes (14 personnes) et des immunosuppresseurs (7 personnes).	<b>Nombre de personnes avec au moins un effet indésirable</b> :  <b>Nombre de personnes avec des effets indésirables graves</b> :  <b>Nombre de personnes avec des effets indésirables de légers à modérés</b> :  <b>Nombre de personnes avec une insuffisance rénale</b> :	8/18 (44 %)  3/18  5/18  2/18 (11,1 %)		n.d.	Insuffisance rénale aiguë (2 personnes), méningite aseptique (1 personne), fièvre (3 personnes), hypotension (1 personne), douleur abdominale (1 personne), éruption cutanée-urticairienne (1 personne), céphalée (1 personne)
						1/34		

Auteur, Année, Pays (période à l'étude)	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
<b>Comparateur : placebo</b>								
Silverman 1994 Canada	ECRA  (arthrite juvénile idiopathique)	n = 31	<b>IgIV</b> : 1,5 g/kg toutes les 2 semaines pendant 2 mois puis tous les mois pendant 4 mois  <b>Comparateur</b> : placebo 0,1 % de solution d'albumine  Médicament anti-inflammatoire non stéroïdien + médicament antirhumatismal à action lente + prednisone ont été possiblement donnés à tous les participants	<b>Nombre d'effets indésirables</b> :  <b>Nombre de personnes développant une réaction</b> :	10  4/14	Non rapporté	S.O.	Frisson, fièvre, vomissent, migraine, hépatite (1 personne)
Takehara 2013 Japon	ECRA (sclérose systémique)	n = 63	<b>IgIV</b> : 400 mg/kg par jour durant 5 jours consécutifs (dose unique), renouvellement du traitement possible après 12 semaines  <b>Comparateur</b> : placebo 400 mg/kg par jour durant 5 jours consécutifs (dose unique)  Traitement concomitant possible dont prednisolone < 15 mg/jour	<b>1 phase : IgIV ou placebo</b> <b>Pourcentage de personnes avec une réaction au traitement :</b> <b>Pourcentage de personnes avec un changement anormal dans les tests de laboratoire :</b>  <b>Retraitement : tous IgIV</b> <b>Incidence des effets indésirables :</b> <b>Incidence de changement anormal dans les tests de laboratoire :</b>	32,3 % (10/31)  25,8 % (8/31)  IgIV puis IgIV 38,9 % (7/18)  5,6 % (1/18)	12,5 % (4/32)  12,5 % (4/32)  Placebo puis IgIV 31,6 % (6/19)  15,8 % (3/19)	n.d.    n.d.	Fièvre, augmentation du taux de protéine C réactive et du taux d'alanine aminotransférase
Koike 2015 Japon	ECRA avec série temporelle interrompue inadéquate (granulomatose éosinophilique avec polyangéite)	n = 23	<b>IgIV</b> : 0,4 g/kg /jour durant 5 jours (Ig humaines normales sulfonées et lyophilisées) <b>Placebo</b> : solution isotonique de chlorure de sodium à 0,9 % Les IgIV ont été administrées au 1 <sup>er</sup> cycle de traitement dans le groupe A, au 2 <sup>e</sup> cycle de traitement pour le groupe B et au 3 <sup>e</sup> cycle de traitement pour le groupe C.	<b>Nombre de personnes avec des effets indésirables</b> :	14/23 (61 %)	Non rapporté	S.O.	Céphalée (3 événements), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (3 événements), lassitude (2 événements), érythème (1 événement), purpura (1 événement), douleur thoracique (1 événement), démangeaison au site d'injection (1 événement), gonflement au site d'injection (1 événement), œdème dans les membres (1 événement), fièvre (1 événement), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (1 événement), augmentation du taux de γ-glutamyltranspeptidase (1 événement), augmentation du taux de lactate déshydrogénase

Auteur, Année, Pays (période à l'étude)	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
								(1 événement), diminution du taux de plaquettes (1 événement), réduction du taux de globules blancs (1 événement).
Jayne 2000 Royaume-Uni	ECRA (granulomatose avec polyangéite ou polyangéite microscopique)	n = 34	<b>IgIV</b> : 0,4 g/kg /jour durant 5 jours  <b>Placébo</b> : aucune information  Un traitement par immunosuppresseur a été maintenu durant les 3 premiers mois de l'étude.	<b>Nombre de personnes avec des effets indésirables</b> :  <b>Nombre d'effets indésirables</b> : <b>Total</b> : <u>Léger</u> Céphalée : Fatigue : Augmentation de la créatinine : Mal de dos : Fièvre/frissons : Augmentation du taux d'alanine aminotransférase : Polyarthralgie : <u>Modéré</u> Céphalée : Augmentation de la créatinine : <u>Sévère</u> Dyspnée/surcharge de fluide : Augmentation de la créatinine : Méningite aseptique :	12/17  17 3 5 1 1 1 0 0 1 0 2 1 2 1	4/17  6 1 0 0 1 1 1 0 1 0 0 2 0	n.d.	Augmentation du taux de créatinine, céphalée, fatigue, maux de dos, fièvre, frisson, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, polyarthralgie, dyspnée, méningite aseptique
Bagge 1996 Suède	ECRA (arthrite rhumatoïde)	n = 11	<b>IgIV</b> : injection intra-articulaire des Ig dose de 1g d'Ig dans 10 mL de solution physiologique <b>Placébo</b> : injection intra-articulaire 10 mL de solution physiologique	<b>Nombre d'effets indésirables</b> :	0	Non rapporté	S.O.	S.O.
<b>Comparateur</b> : immunosuppresseurs								
Monova 2006 Bulgarie	Étude de cohorte (lupus érythémateux disséminé)	n = 132	<b>IgIV</b> : 85 mg/kg/jour. La dose a été répétée 3 x tous les 2 jours, puis selon la réponse clinique le traitement aux IgIV a été répété tous les 1 à 3 mois pour un total de 12 cycles de traitement. <b>Cyclophosphamide</b> : 1 000 mg toutes les semaines pour 4 traitements puis tous les 3 mois pour 10 traitements. <b>Azathioprine</b> : dose de départ 2 mg/kg/jour Les traitements par cyclophosphamide ou azathioprine ont été combinés avec un traitement de méthylprednisolone	<b>Nombre de personnes avec une infection</b> :  <b>Nombre de personnes avec un taux de globules blancs &lt; 2,0.10<sup>9</sup>/l</b> :  <b>Nombre de personnes avec une aménorrhée</b> :  <b>Nombre de personnes avec une ostéoporose</b> :	2 (3,28 %)  0 0 0	Cyclophosphamide Azathioprine  16 (33,33 %) 5 (21,74 %) 20 (43,75 %) 11 (43,47 %) 11 femmes (25,58 %) 3 femmes (15 %) 2 (4,17 %) 1 (4,35 %)	Statistiquement significative	Infection



Auteur, Année, Pays (période à l'étude)	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
			intraveineux (1 000 mg) durant 3 jours consécutifs, répétés tous les 3 mois pour un total de 12 cycles de traitement. Un traitement par prednisolone orale a été ensuite prescrit à une dose initiale de 2 mg/kg/ 2 jours durant 4 semaines, puis la dose a été diminuée de 10 mg toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre une dose finale de 10 mg tous les 2 jours après 6 mois.					
Burns 2008 États-Unis	ECRA (maladie de Kawasaki)	n = 24	<b>IgIV</b> : 2 g/kg <b>Infliximab</b> : 5 mg/kg  Traitement concomitant avec de l'aspirine pour tous les participants, par voie orale 80-100 mg/kg/jour durant 1 semaine puis 3-5 mg/kg/jour	<b>Nombre d'enfants avec un ou plusieurs effets indésirables sévères :</b>	1/12 Infliximab croisement IgIV 1 personne	5/12 (hépatomégalie 5 personnes) IgIV croisement Infliximab 3 personnes	n.d.	Hépatomégalie (6 personnes)
Mori 2018 Japon	ECRA (maladie de Kawasaki)	n = 31	<b>IgIV (traitées avec polyéthylène glycol)</b> : 2 g/kg <b>Infliximab</b> : 5 mg/kg Traitement concomitant avec de l'aspirine pour tous les participants, 30-50 mg/kg/jour pendant la phase aiguë puis 3-5 mg/kg/jour après la diminution de la fièvre.	<b>Nombre d'enfants avec des effets indésirables :</b>  Épistaxis : Nasopharyngite : Inflammation des voies respiratoires supérieures : Vomissements : Constipation : Infection des voies respiratoires supérieures : Dermatite de contact : Urticaire : Bronchite :  <b>Nombre d'enfants avec des effets indésirables du médicament :</b> Urticaire : Névralgie :  <b>Nombre d'effets indésirables graves :</b>	15/15 (100 %)  4 (26,7 %) 2 (13,3 %) 2 (13,3 %) 2 (13,3 %) 4 (26,7 %) 2 (13,3 %) 3 (20 %) 0 2 (13,3 %)  10/15 (66,7 %) 0 0  1 (6,7%)	15/16 (93,8 %) (piqûre d'arthropode, contusion, diarrhée, syndrome d'inactivité, peau sèche, douleur auriculaire, test de la fonction hépatique anormal, éruption de sueur, douleur cervicale, névralgie, pyrexie, augmentation de la transaminase et urticaire)  3 (18,8 %) 3 (18,8 %) 3 (18,8 %) 1 (6,3 %) 1 (6,3 %) 1 (6,3 %) 2 (12,5 %) 0  11/16 (68,8 %) 1 (6,3 %) 1 (6,3 %)  0	n.d.	Temps de thromboplastine partielle activé allongé, hémorragie anale, augmentation du cholestérol sanguin, conjonctivite, ulcère de décubitus, éruption médicamenteuse, œdème périphérique, augmentation du nombre d'éosinophiles, infection cutanée fongique, pharyngite, trouble tubulaire du rein, dépression respiratoire, érosion cutanée, stomatite et urine positive pour les globules blancs, épistaxis, naso-pharyngite, inflammation des voies respiratoires supérieures, vomissement, constipation, infection des voies respiratoires supérieures, dermatite de contact, bronchite

Auteur, Année, Pays (période à l'étude)	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Youn 2016 Corée	ECRA (maladie de Kawasaki)	n = 43	<b>IgIV</b> : 2 g/kg <b>Infliximab</b> : 5 mg/kg Les enfants, dont la fièvre a persisté, ont reçu l'autre traitement ou la méthylprednisolone par voie intraveineuse (30 mg/kg/jour durant 3 jours).	<b>Nombre d'enfants avec des effets indésirables</b> :  <b>Nombre d'effets indésirables graves</b> :	5/32 (15,6 %)  0	1/11 (9,1 %) 1 personne avec une urticaire  0	p = 0,363	Fièvre avec ou sans frissons
<b>Comparateur</b> : aspirine seule								
Newburger 1986 États-Unis	ECRA (maladie de Kawasaki)	n = 168	<b>Aspirine + IgIV</b> : Aspirine : 100 mg/kg par jour durant 14 jours et 3 à 5 mg/kg par jour à partir du jour 15 IgIV : 400 mg/kg par jour durant 4 jours consécutifs  <b>Aspirine</b> : 100 mg/kg par jour durant 14 jours et 3 à 5 mg/kg par jour à partir du jour 15	<b>Nombre d'enfants avec des effets indésirables graves</b> :  <b>Nombre d'enfants avec une insuffisance cardiaque congestive légère</b> :  <b>Nombre d'enfants avec une septicémie</b> :  <b>Nombre d'enfants avec une neutropénie</b> :	0  3 (4 %)  1  1	  4   1	n.d.	Insuffisance cardiaque, frisson et démangeaison (1 personne), septicémie (1 personne), une éruption cutanée croissante et décroissante associée à une lymphadénopathie et splénomégalie (1 personne), neutropénie et splénomégalie (1 personne),
Furusho 1984 Japon	ECRA (maladie de Kawasaki)	n = 85	<b>Aspirine + IgIV</b> : Aspirine : 30-50 mg/kg par jour durant la période de fièvre, 10-30 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la réaction aiguë IgIV : 400 mg/kg par jour durant 5 jours consécutifs  <b>Aspirine</b> : 30-50 mg/kg par jour durant la période de fièvre, 10-30 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la réaction aiguë	<b>Nombre d'enfants avec des effets indésirables</b> :	1	1 (trouble hépatique)	n.d.	Frisson et fièvre
Nagashima 1987 Japon	ECRA (maladie de Kawasaki)	n = 136	<b>Aspirine + IgIV</b> : Aspirine : 30 mg/kg par jour IgIV : 400 mg/kg par jour durant 3 jours consécutifs  <b>Aspirine</b> : 30 mg/kg par jour	<b>Nombre d'enfants avec des effets indésirables</b> :	9	Non rapporté	S.O.	Frissons et fièvre élevée (8 personnes), urticaire (1 personne)
Furusho 1991 Japon	ECRA (maladie de Kawasaki)	n = 85	<b>Aspirine + IgIV</b> : Aspirine : 30-50 mg/kg par jour durant la période de fièvre, 10-30 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la réaction aiguë IgIV : 100 ou 200 ou 400 mg/kg par jour durant 5 jours consécutifs	<b>Nombre d'enfants avec des effets indésirables graves</b> :  <b>Nombre d'enfants avec des frissons et de la fièvre</b> :	0  1	Non rapporté	S.O.	Frissons et fièvre, neutropénie

Auteur, Année, Pays (période à l'étude)	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
			<b>Aspirine :</b> 30-50 mg/kg par jour durant la période de fièvre, 10-30 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la réaction aiguë  <b>IgIV :</b> 200 mg/kg par jour durant 5 jours	<b>Nombre d'enfants avec une neutropénie et légère et de l'anémie :</b>	1			
Onouchi 1995 Japon	ECRA (maladie de Kawasaki)	n = 145 (1 <sup>re</sup> étude) n = 165 (2 <sup>e</sup> étude)	<b>Aspirine + IgIV :</b> Aspirine : 50 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la fièvre puis 30 mg/kg par jour IgIV alkylées : <b>200 mg/kg</b> ou <b>400 mg/kg</b> par jour durant 3 jours consécutifs <b>Aspirine :</b> 50 mg/kg par jour jusqu'à la fin de la fièvre puis 30 mg/kg par jour	<b>Nombre d'enfants avec des effets indésirables :</b> 1 <sup>re</sup> étude : 2 <sup>e</sup> étude :  <b>Nombre d'enfants avec un taux anormal de glutamate oxaloacétate transaminase ou de glutamate-pyruvate transaminase :</b> 1 <sup>re</sup> étude : 2 <sup>e</sup> étude :	1/49 (2,0 %) 1/56 1,8 %  n.d. 1/57 (1,8 %) et 3/52 (5,8 %) et 5/56 (8,9 %)	1/48 (2,1 %) hémorragie nasale n.d.  8/48 (16,6 %) n.d.	n.d.	Érythème, nausée, augmentation du niveau de glutamate oxaloacétate transaminase ou de glutamate pyruvate transaminase, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de neutrophiles, résultats positifs au test de Coombs direct, augmentation du nombre d'éosinophiles et de monocytes, augmentation du complément hémolytique total

### 2.3.2. Effets indésirables dans les monographies

Aucune préparation d'IgIV n'a été homologuée par Santé Canada pour un usage en rhumatologie. Toutefois, les monographies des cinq préparations d'IgIV homologuées au Canada ont été consultées pour déterminer les effets indésirables répertoriés par les entreprises pharmaceutiques [CSL Behring Canada, 2019; Octapharma Canada, 2019; Shire Pharma Canada, 2018; Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016]. Les résultats sont présentés dans le tableau F-1 de l'[annexe F](#) et ils ont été divisés en trois sections distinctes : les effets indésirables décrits dans la rubrique sur les mises en garde et les précautions (toutes indications confondues); les effets indésirables décrits de façon générale (tous les produits d'immunoglobulines et toutes indications confondues); et les effets indésirables signalés après la commercialisation (toutes indications confondues).

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

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

D'autres types d'effets indésirables ont également été signalés, tous produits confondus, après la commercialisation des produits : œdème pulmonaire, hyperhidrose, atteinte pulmonaire liée à la perfusion, réaction positive au test de Coombs, hypoxémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, cyanose, bronchospasme, arrêt cardiaque, collapsus vasculaire, coma, convulsions, photophobie, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse, pancytopénie, jaunisse, hyperbilirubinémie, hémoglobininurie, hématurie, chromaturie et dysfonction hépatique. Toutefois, comme il a été souligné dans les monographies, ces effets ont été signalés sur une base volontaire et ils proviennent d'une population de taille inconnue. Ainsi, il n'est pas possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

### **2.3.3. Avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration**

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

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

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

### **2.3.4. Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec**

Le rapport de l'INSPQ sur les accidents transfusionnels survenus au Québec en 2017 [INSPQ, 2019] fait état de 496 déclarations d'accidents transfusionnels attribuables possiblement, probablement ou certainement aux IgIV, représentant ainsi 82,8 % des accidents déclarés et associés à l'administration de produits sanguins stables. Parmi ces accidents transfusionnels signalés, 409 déclarations concernaient des réactions transfusionnelles<sup>1</sup> et pouvaient comporter la déclaration d'une ou de plusieurs réactions. Cela correspond au total à 454 réactions transfusionnelles.

---

<sup>1</sup> Une réaction transfusionnelle est définie dans le rapport de l'INSPQ [2019] comme une manifestation clinique ou biologique qui apparaît ou est objectivée pendant, immédiatement ou quelques jours ou semaines après une transfusion et qui n'est pas expliquée par la condition de santé de base du patient.

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

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

### **2.3.5. Synthèse**

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

Selon les études retenues, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le taux d'effets indésirables associés aux IgIV et celui associé à un placebo ou aux immunosuppresseurs. Dans un contexte d'étude avant-après, les effets indésirables n'ont été rapportés uniquement que durant le traitement aux IgIV, rendant ainsi la comparaison difficile.

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

Les risques de thrombose et d'hémolyse ont fait l'objet de communications de la part de Santé Canada et de la FDA.

---

<sup>2</sup> Les réactions transfusionnelles graves sont définies dans le rapport de l'INSPQ [2019] comme les réactions transfusionnelles qui ont le potentiel d'entraîner une hospitalisation, prolonger une hospitalisation, nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour prévenir des complications, menacer la vie du receveur, causer des séquelles majeures temporaires ou permanentes (handicap), causer une incapacité physique ou mentale temporaire ou permanente ou entraîner le décès du receveur.

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

- Les réactions transfusionnelles non graves, telles que céphalées post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, réaction allergique mineure – urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal, douleurs atypiques et hypertension ou hypotension post-transfusionnelle. Il s'agit des réactions transfusionnelles les plus fréquemment observées.
- Les réactions transfusionnelles graves, 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. Ces réactions transfusionnelles graves sont habituellement rares.

## 2.4. Modalité d'usage

L'information relative aux modalités d'usage des IgIV est principalement issue de trois guides de pratique clinique nationaux de bonne qualité méthodologique, qui ont porté sur l'usage général des immunoglobulines [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011] ainsi que des monographies d'IgIV homologuées par Santé Canada [CSL Behring Canada, 2019; Octapharma Canada, 2019; Shire Pharma Canada, 2018; Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016; Octapharma Canada, 2016]. Les trois guides nationaux retenus proviennent du Canada, du Royaume-Uni et de l'Australie. Au total, les 20 guides de pratique clinique portant spécifiquement sur le diagnostic et le traitement des indications rhumatologiques retenues ont aussi été sélectionnés et extraits lorsqu'ils contenaient des recommandations sur l'usage des IgIV [Ramos-Casals *et al.*, 2020; De Graeff *et al.*, 2019; De Souza *et al.*, 2019; Fanouriakis *et al.*, 2019; Kohsaka *et al.*, 2019; Gordon *et al.*, 2018; Marchesi *et al.*, 2018; Bellutti Enders *et al.*, 2017; Knobler *et al.*, 2017; Kuhn *et al.*, 2017; McCrindle *et al.*, 2017; Perez *et al.*, 2017; Price *et al.*, 2017; Souza *et al.*, 2017; Enk *et al.*, 2016; Guideline Development Group – MHSSE, 2016; Yates *et al.*, 2016; Valim *et al.*, 2015; Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease, 2014; Aringer *et al.*, 2012] (voir le tableau G-1 de l'[annexe G](#)).

### 2.4.1. Recommandations sur l'usage des IgIV

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

Les recommandations des guides ci-après tiennent compte de ces six catégories.

L'usage des IgIV :

- est recommandé ou envisageable en option de traitement par l'ensemble des guides de pratique clinique repérés pour trois indications, soit la dermatomyosite, la polymyosite et la maladie de Kawasaki.
- est recommandé ou envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle par la majorité des guides de pratique clinique pour six indications, soit la myosite à corps d'inclusion, le lupus érythémateux disséminé, la sclérose systémique diffuse ou localisée, la sclérodermie localisée (morphée), le syndrome de Sjögren et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.
- est envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle selon certains guides de pratique clinique pour traiter sept indications, soit la myosite nécrosante, le lupus néonatal, la granulomatose avec polyangéite, la polyangéite microscopique, le syndrome de Susac, la polyartérite noueuse et la vasculite à IgA.
- est non recommandé par la majorité des guides de pratique clinique repérés pour une indication, soit la polyarthrite rhumatoïde.
- est non recommandé selon certains guides de pratiques cliniques pour traiter trois indications, soit le lupus cutané, le syndrome des antiphospholipides et la maladie de Behçet.
- n'a pas été examiné ou il y a absence de recommandations pour 14 indications, soit l'arthrite juvénile idiopathique, la maladie de Still de l'adulte, les cryopyrinopathies, la fasciite éosinophilique, les syndromes de chevauchement, le syndrome de Sneddon, l'artérite de Takayasu, l'artérite temporale, le syndrome de Cogan, le syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique, la vasculite leucocytoclasique, la vasculite lymphocytaire, la vasculite primaire du système nerveux central et la vasculopathie au lévamisole.

Les recommandations figurant dans les guides de pratique clinique pour chacune des indications rhumatologiques retenues sont présentées au tableau 18.



**Tableau 18 Recommandations des GPC sur l'usage des IgIV pour les 34 indications retenues en rhumatologie**

Indication	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Niveau de preuve / Force de la recommandation <sup>1</sup>
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	<b>Non recommandées par 3 GPC sur 4</b> 1- Non recommandées  2- Non recommandées  3- Condition pour laquelle les IgIV ne sont pas prises en charge. Preuve contradictoire des avantages.  4- Peuvent présenter des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017]	Do Not Do Recommendation S.O. 2c IIb B
<b>Arthrite juvénile idiopathique</b>	<b>Absence de recommandation</b> 1- Preuves insuffisantes pour recommander ou non les IgIV. Les IgIV peuvent être envisagés dans des circonstances exceptionnelles lorsque les patients ne répondent pas au traitement standard primaire. 2- Preuves limitées de l'efficacité des IgIV 3- Absence de recommandation 4- Peuvent présenter des avantages. Une dose élevée d'IgIV peut être considérée chez les enfants qui n'ont pas répondu aux autres options thérapeutiques [Perez <i>et al.</i> , 2017]	Do Not Know Recommendation  S.O. S.O.  Ia A
<b>Maladie de Still de l'adulte</b>	<b>Absence de recommandation</b> 1- Preuve insuffisante pour recommander ou non les IgIV. Les IgIV peuvent être considérées en cas exceptionnel quand la personne ne répond pas au traitement standard. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation 4- Peuvent présenter des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017]	S.O. S.O. S.O. IIb B
<b>Cryopyrinopathie</b>	<b>Absence de recommandation</b> 1- Absence de recommandation 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	S.O. S.O. S.O.
<b>Dermatomyosite</b>	<b>Recommandées par 7 GPC sur 7</b> 1- Considérées chez les personnes adultes qui ne répondent pas aux premières lignes de traitement ou lors d'une 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 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. ( <i>Recommandation élaborée avant 2017</i> ) 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. 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 4- Probablement bénéfique [Perez <i>et al.</i> , 2017] 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]. 6- Les IgIV peuvent être administrées 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]. 7- Recommandées pour traiter les personnes atteintes de la forme juvénile de la dermatomyosite et réfractaires aux autres traitements, particulièrement quand les lésions de la peau sont importantes [Bellutti Enders <i>et al.</i> , 2017].	DO  IIb B 4a IIa B A B, C1, C1 2B-4 C

Indication	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Niveau de preuve / Force de la recommandation <sup>1</sup>
<b>Myosite à corps d'inclusion</b>	<b>Recommandées par 3 GPC sur 5</b>	
	1- Non recommandées ( <i>Recommandation élaborée avant 2017</i> )	Do Not Do Recommendation
	2- Recommandées pour traiter les personnes avec une dysphagie qui affecte la nutrition.	IIb B
	3- Recommandées pour traiter les personnes avec une dysphagie qui affecte la nutrition.	2a
	4- Peu susceptibles d'être bénéfiques [Perez <i>et al.</i> , 2017] 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].	Ib B  A
<b>Myosite nécrosante</b>	<b>Recommandées par 1 GPC sur 3</b>	
	1- Absence de recommandation	S.O.
	2- Absence de recommandation 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	S.O.  4a
<b>Polymyosite</b>	<b>Recommandées par 5 GPC sur 5</b>	
	1- Recommandées chez les personnes adultes qui ne répondent pas aux premières lignes de traitement. Preuves insuffisantes pour les enfants. ( <i>Recommandation élaborée avant 2017</i> )	DO
	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.	IIb B
	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.	4a
	4- Les IgIV peuvent être administrées pour traiter les personnes résistantes aux stéroïdes et en option de traitement pour celles qui présentent une dysphagie, ou considérées pour traiter les symptômes sévères de la peau [Kohsaka <i>et al.</i> , 2019]. 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].	C1, C1, C1  A
<b>Lupus érythémateux disséminé</b>	<b>Considérées par 6 GPC sur 9</b>	
	1- Considérées dans des cas exceptionnels quand aucune autre option de traitement n'a été efficace ou appropriée.	Do Not Know Recommendation
	2- Absence de recommandation	S.O.
	3- Condition pour laquelle les IgIV ne sont pas prises en charge. Preuve probable d'un bénéfice.	2a
	4- Probablement bénéfiques [Perez <i>et al.</i> , 2017]	III D
	5- Considérées pour le traitement des formes sévères de la maladie avec une cytopénie réfractaire ou un purpura thrombotique thrombocytopénique ou une variante de la forme catastrophique du syndrome des antiphospholipides. Peuvent être administrées pendant la grossesse [Gordon <i>et al.</i> , 2018].	2/D
	6- Considérées durant la phase aiguë de la maladie, en cas de réponse inadéquate ou des complications inflammatoires avec une forte dose de glucocorticoïdes [Fanouriakis <i>et al.</i> , 2019].	4/C
	7- Considérées en cas de thrombocytopénie immunitaire grave menaçant le pronostic vital en raison d'une hémorragie active ou lorsqu'une intervention chirurgicale est nécessaire ou lors d'une procédure à risque hémorragique ou en cas de néphrite réfractaire au traitement de première ligne [Guideline Development Group – MHSSE, 2016].	D, D
	8- Envisagées pour traiter les symptômes neuropsychiatriques ou hématologiques [Aringer <i>et al.</i> , 2012].	C, C
9- Considérées chez des personnes avec une forme grave de lupus érythémateux si aucune autre option de traitement n'est possible [Enk <i>et al.</i> , 2016].	n.d.	
<b>Lupus cutané</b>	<b>Non recommandées par 1 GPC sur 4</b>	
	1- Absence de recommandation	S.O.
	2- Absence de recommandation	S.O.
	3- Absence de recommandation 4- Non recommandées [Kuhn <i>et al.</i> , 2017]	S.O. n.d.

Indication	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Niveau de preuve / Force de la recommandation <sup>1</sup>
<b>Lupus néonatal</b>	<b>Recommandées par 2 GPC sur 4</b>	Do Not Know Recommendation
	1- Preuve insuffisante pour recommander ou non les IgIV	n.d.
	2- Considérées quand les mères présentent des anticorps anti-Ro et/ou anti-La et avec un antécédent de bloc cardiaque congénital auto-immun au cours d'au moins une grossesse précédente.	4a
	3- Recommandées en prévention ou traitement durant la grossesse et après la naissance de l'enfant, du bloc cardiaque congénital auto-immun chez les mères qui présentent des anticorps anti-Ro et/ou anti-La.	n.d.
<b>Sclérose systémique diffuse ou limitée</b>	<b>Recommandées par 1 GPC sur 4</b>	Do Not Know Recommendation
	1- Preuve insuffisante pour recommander ou non les IgIV, mais les IgIV peuvent être considérées en cas exceptionnel quand la personne ne répond pas aux traitements de 1 <sup>re</sup> intention.	S.O.
	2- Absence de recommandation	S.O.
	3- Absence de recommandation	n.d.
<b>Sclérodémie localisée (morphée)</b>	<b>Recommandées par 1 GPC sur 4</b>	Do Not Know Recommendation
	1- Preuve insuffisante pour recommander ou non les IgIV, mais elles peuvent être considérées en cas exceptionnel quand la personne ne répond pas aux traitements de première intention.	S.O.
	2- Absence de recommandation	S.O.
	3- Absence de recommandation	n.d.
<b>Fasciite éosinophilique</b>	<b>Absence de recommandation</b>	S.O.
	1- Absence de recommandation	S.O.
	2- Absence de recommandation	S.O.
<b>Syndrome de Sjögren</b>	<b>Recommandées par 3 GPC sur 5</b>	Do Not Know Recommendation
	1- Preuve insuffisante pour recommander ou non les IgIV.	S.O.
	2- Absence de recommandation	4a
	3- Recommandées pour traiter une neuropathie sévère et primaire associée au syndrome de Sjögren qui ne répond pas à un traitement par corticostéroïdes et aux immunosuppresseurs ou en cas de rechute de la neuropathie.	III/C
	4- Recommandées pour traiter une myosite et une neuropathie associées au syndrome de Sjögren, en cas d'échec d'un traitement par corticostéroïdes et aux immunosuppresseurs [Price <i>et al.</i> , 2017].	C
	5- Recommandées en association avec d'autres options thérapeutiques chez les personnes atteintes de polyneuropathie ataxique et de ganglioneuropathie sensorielle qui n'ont pas répondu correctement aux autres traitements [Valim <i>et al.</i> , 2015].	NA
<b>Syndrome des antiphospholipides</b>	<b>Non recommandées par 1 GPC sur 4</b>	Do Not Do Recommendation
	1- Non recommandées	S.O.
	2- Absence de recommandation	4b
	3- Condition pour laquelle les IgIV ne sont pas prises en charge.	Ib B
<b>Syndrome de chevauchement</b>	<b>Absence de recommandation</b>	S.O.
	1- Absence de recommandation	S.O.
	2- Absence de recommandation	S.O.
<b>Syndrome de Sneddon</b>	<b>Absence de recommandation</b>	S.O.
	1- Absence de recommandation	S.O.
	2- Absence de recommandation	S.O.

Indication	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Niveau de preuve / Force de la recommandation <sup>1</sup>
Artérite de Takayasu	<b>Absence de recommandation</b>	
	1- Absence de recommandation	S.O.
	2- Absence de recommandation	S.O.
Artérite temporale	<b>Absence de recommandation</b>	
	1- Absence de recommandation	S.O.
	2- Absence de recommandation	S.O.
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	<b>Recommandées par 5 GPC sur 6</b>	
	1- Considérées chez les personnes qui ont des troubles cardiaques ou du système nerveux qui n'ont pas répondu aux traitements de première intention.	Do
	2- Absence de recommandation	S.O.
	3- Recommandées pour traiter une vasculite ANCA positive qui ne répond pas aux traitements standards.	2a
	4- Considérées pour les personnes qui n'ont pas répondu aux traitements standards ou qui présentent une évolution fulminante de la maladie [Enk <i>et al.</i> , 2016]	n.d.
	5- Traitement de remplacement en première intention chez les personnes atteintes de vasculite ANCA positive durant la forme active de la maladie, lors d'infection, ou lors de l'échec ou une contre-indication au traitement standard par glucocorticoïde et cyclophosphamide. [Souza <i>et al.</i> , 2017]	B D
6- Considérées pour les personnes qui ne parviennent pas à obtenir une rémission et qui présentent une activité persistante de la maladie [Yates <i>et al.</i> , 2016]	n.d.	
Granulomatose avec polyangéite	<b>Recommandées par 3 GPC sur 6</b>	
	1- Preuve insuffisante, mais les IgIV peuvent être considérées comme option de traitement quand le traitement standard est inefficace ou toxique.	Recommendation includes but is not limited to
	2- Absence de recommandation	S.O.
	3- Recommandées pour traiter une vasculite ANCA positive qui ne répond pas aux traitements standards.	2a
	4- Peuvent présenter un bénéfice [Perez <i>et al.</i> , 2017]	III D
	5- Traitement de remplacement en première intention chez les personnes atteintes de vasculite ANCA positive durant la forme active de la maladie lors d'infection, ou lors d'échec ou de contre-indication au traitement standard par glucocorticoïde et cyclophosphamide. [Souza <i>et al.</i> , 2017]	B D
6- Considérées pour les personnes qui ne parviennent pas à obtenir une rémission et qui présentent une activité persistante de la maladie [Yates <i>et al.</i> , 2016]	n.d.	
Maladie de Behçet	<b>Non recommandées par 1 GPC sur 3</b>	
	1- Non Recommandées	Do Not Do Recommendation
	2- Absence de recommandation	S.O.
Maladie de Kawasaki	3- Condition pour laquelle les IgIV ne sont pas prises en charge.	4b
	<b>Recommandées par 9 GPC sur 9</b>	
	1- Recommandées pour prévenir rapidement les pathologies des artères coronaires chez l'enfant. Preuve insuffisante pour recommander ou non les IgIV chez l'adulte.	Do
	2- Recommandées pour traiter la fièvre	Ia A
	3- Recommandées pour prévenir rapidement les pathologies des artères coronaires chez l'enfant.	1
	4- Absolument bénéfiques [Perez <i>et al.</i> , 2017]	Ia A
	5- Recommandées chez les personnes avec une forme complète ou incomplète de la maladie de Kawasaki (non recommandées après 10 jours de symptômes), ou qui ont eu une rechute de la maladie [McCrinkle <i>et al.</i> , 2017]	I A; III C; IIb B
6- Recommandées pour toutes les personnes atteintes d'une forme typique et aiguë de la maladie et à risque de maladie des artères coronaires. Un traitement supplémentaire peut être administré en cas de rechute [Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease, 2014].	Ia A; III B	
7- Recommandées chez les enfants après 10 jours de symptômes ou chez les enfants à haut risque [Marchesi <i>et al.</i> , 2018].	V B; I B	

Indication	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Niveau de preuve / Force de la recommandation <sup>1</sup>
	8- Recommandées pour toutes les personnes qui ont reçu un diagnostic de maladie de Kawasaki [De Graeff <i>et al.</i> , 2019].	2A C
	9- Recommandées en première ligne de traitement [Enk <i>et al.</i> , 2016].	n.d.
<b>Polyangéite microscopique</b>	<b>Recommandées par 2 GPC sur 4</b> 1- Preuve insuffisante, mais les IgIV peuvent être considérées comme option de traitement quand le traitement standard est inefficace ou toxique.  2- Absence de recommandation 3- Recommandées pour traiter une vasculite ANCA positive qui ne répond pas aux traitements standards. 4- Traitement alternatif en première intention chez les personnes atteintes de vasculite ANCA positive durant la forme active de la maladie lors d'infection, ou lors d'échec ou de contre-indication au traitement standard par glucocorticoïde et cyclophosphamide [Souza <i>et al.</i> , 2017].	Recommandation includes but is not limited to  S.O. 2a  B D
<b>Polyartérite noueuse</b>	<b>Considérées par 1 GPC sur 5</b> 1- Absence de recommandation 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation 4- Peuvent présenter un bénéfice [Perez <i>et al.</i> , 2017] 5- Considérées pour traiter les personnes qui ne répondent pas aux traitements standards ou qui présentent une évolution fulminante de la maladie [Enk <i>et al.</i> , 2016].	S.O. S.O. S.O. Ib  n.d.
<b>Syndrome de Cogan</b>	<b>Absence de recommandation</b> 1- Absence de recommandation 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	S.O. S.O. S.O.
<b>Syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique</b>	<b>Absence de recommandation</b> 1- Absence de recommandation 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	S.O. S.O. S.O.
<b>Syndrome de Susac</b>	<b>Recommandées par 1 GPC par 3</b> 1- Preuve insuffisante pour recommander ou non les IgIV.  2- Absence de recommandation 3- Recommandées pour traiter les personnes qui ont reçu un diagnostic de syndrome de Susac ou lorsque les stéroïdes sont absolument contre-indiqués.	Do Not Know Recommendation S.O.  4a
<b>Vasculite à IgA</b>	<b>Considérées par 1 GPC sur 4</b> 1- Preuve insuffisante, mais les IgIV peuvent être considérées comme option de traitement quand le traitement standard est inefficace ou toxique.  2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation 4- Considérées pour traiter les personnes qui ne répondent pas aux traitements standards ou qui présentent une évolution fulminante de la maladie [Enk <i>et al.</i> , 2016].	Recommandation includes but is not limited to S.O. S.O.  n.d.
<b>Vasculite leucocytoclasique</b>	<b>Absence de recommandation</b> 1- Absence de recommandation 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	S.O. S.O. S.O.
<b>Vasculite lymphocytaire</b>	<b>Absence de recommandation</b> 1- Absence de recommandation 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	S.O. S.O. S.O.
<b>Vasculite primaire du système nerveux central</b>	<b>Absence de recommandation</b> 1- Absence de recommandation 2- Preuve limitée de l'efficacité des IgIV 3- Absence de recommandation	S.O. S.O. S.O.
<b>Vasculopathie au lévamisole</b>	<b>Absence de recommandation</b> 1- Absence de recommandation 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	S.O. S.O. S.O.

La légende associée au niveau de preuve et à la force de la recommandation selon chacun des GPC est détaillée aux tableaux G-3 à G-21 de l'[annexe G](#).

### 2.4.2. Dose et fréquence d'administration des IgIV

En rhumatologie, une dose de 1 à 2 g/kg d'IgIV, administrée en dose unique ou divisée sur 2 à 5 jours, est généralement recommandée comme dose d'amorce du traitement pour la dermatomyosite, la myosite à corps d'inclusion, la myosite nécrosante, la polymyosite, le lupus érythémateux disséminé, le lupus néonatal, le syndrome de Sjögren, la maladie de Kawasaki, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, la granulomatose avec polyangéite, la polyangéite microscopique, la vasculite à IgA et le syndrome de Susac [Ramos-Casals *et al.*, 2020; De Graeff *et al.*, 2019; De Souza *et al.*, 2019; Fanouriakis *et al.*, 2019; Marchesi *et al.*, 2018; National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; McCrindle *et al.*, 2017; Guideline Development Group – MHSSE, 2016; Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease, 2014; Department of Health, 2011].

Seuls les guides canadien et australien présentent les conditions d'un traitement à plus long terme pour les myosites, le syndrome de Sjögren et certaines vasculites. La dose d'entretien recommandée est comprise entre 0,4 et 2 g/kg et répétée toutes les 4 à 6 semaines [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018]. Les deux guides précisent qu'une fois l'état de la personne stabilisé, une réduction progressive de la posologie doit être envisagée, en utilisant la dose d'IgIV la plus faible pour chaque personne afin de maintenir une réponse clinique adéquate. Dans le cas d'un lupus érythémateux disséminé, le guide de pratique clinique canadien indique que le traitement à long terme avec des IgIV peut être recommandé seulement dans des cas exceptionnels [Prairie Collaborative IG, 2018]. Toutefois, l'usage des IgIV comme traitement d'entretien des manifestations du lupus érythémateux disséminé n'est pas recommandé dans un deuxième guide, car de nombreuses autres options thérapeutiques ont prouvé leur efficacité pour traiter cette pathologie et à un coût moindre [Guideline Development Group – MHSSE, 2016]. Dans le contexte du lupus néonatal, le guide britannique indique que les IgIV doivent être administrées de la 12<sup>e</sup> à la 24<sup>e</sup> semaine de gestation [Department of Health, 2011]. Pour certaines vasculites, soit la polyangéite microscopique et la granulomatose avec polyangéite, le guide britannique indique que les IgIV peuvent être recommandées à long terme dans de rares cas.

L'ensemble des guides de pratique clinique retenus pour le traitement de la maladie de Kawasaki recommandent l'administration rapide des IgIV [De Graeff *et al.*, 2019; Marchesi *et al.*, 2018; National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; McCrindle *et al.*, 2017; Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease, 2014; Department of Health, 2011]. Une seconde dose peut être administrée en cas d'absence de réponse ou de rechute au cours des 48 heures suivant le premier traitement aux IgIV. Le guide canadien ajoute qu'une troisième dose d'IgIV n'est pas recommandée.

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, le guide britannique propose que les prescripteurs considèrent l'utilisation du poids ajusté 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 à cet égard.

### 2.4.3. Précautions

Les précautions d'usage communes relatives aux IgIV provenant des monographies (voir le tableau G-2 de l'[annexe G](#)) sont :

- Avant la perfusion : s'assurer que le patient est correctement hydraté et qu'il ne présente pas d'hypovolémie;
- Pendant la perfusion : surveiller les signes vitaux.

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

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

Les monographies ont également indiqué de faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événements thromboemboliques (voir le tableau G-2 de l'[annexe G](#)).

Privigen® doit en outre être administré avec prudence aux personnes atteintes d'hyperprotéinémie (voir le tableau G-2 de l'[annexe G](#)).

Pour les personnes à risque d'insuffisance rénale, le guide de pratique clinique britannique recommande de préférer les produits qui ne contiennent pas ou peu de sucrose, chez les personnes qui ont fait une réaction anaphylactique à la suite de l'administration d'Ig, et d'utiliser des produits contenant peu d'IgA [Department of Health, 2011]. Les autres guides ne présentent pas d'information concernant les précautions.

#### **2.4.4. Durée du traitement**

Parmi les trois guides de pratique clinique nationaux retenus, seul le guide britannique classe en deux catégories les indications pour lesquelles il recommande l'usage des IgIV en deux catégories : un traitement à court terme défini comme inférieur ou égal à trois mois ou un traitement à long terme défini comme supérieur ou égal à trois mois [Department of Health, 2011]. En outre, le guide britannique indique que la maladie de Kawasaki et le lupus néonatal (ou bloc cardiaque auto-immun anti-Ro) nécessitent un traitement à court terme, alors que les myopathies inflammatoires (dermatomyosite, polymyosite et la myosite à corps d'inclusion) requièrent un traitement à long terme.

Selon le guide australien, le traitement aux IgIV doit être poursuivi durant quatre mois avant d'évaluer l'efficacité des IgIV pour traiter les myosites, le syndrome de Sjögren et le syndrome de Susac [National Blood Authority, 2018]. Le guide autorise également, dans un premier temps, un traitement de six mois au total pour traiter les personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Les autres guides retenus ne présentent pas d'information concernant la durée de traitement recommandée.

#### **2.4.5. Critères d'amorce et d'arrêt du traitement**

En rhumatologie, l'amorce du traitement avec des IgIV est recommandée après l'établissement du diagnostic par un médecin spécialiste pour le lupus néonatal ou la maladie de Kawasaki et lorsque les traitements standards, tels que les corticostéroïdes ou les agents immunosuppresseurs, sont considérés comme des échecs pour les autres pathologies rhumatologiques ou sont inappropriés chez les personnes atteintes de myosite ou en présence de dysphagie associées à la myosite à corps d'inclusion (voir le tableau G-1 de l'[annexe G](#)). En ce qui concerne la maladie de Kawasaki, certains guides de pratique clinique précisent que les IgIV doivent être administrées, si possible avant le 7<sup>e</sup> ou le 10<sup>e</sup> jour après le début de la maladie, car il est essentiel de réduire l'inflammation et la durée de la fièvre avant le jour 8 ou 9 de la maladie, lorsque les lésions des artères coronaires peuvent commencer à apparaître [National Blood Authority, 2018; McCrindle *et al.*, 2017; Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease, 2014]. Toutefois si les enfants présentent une fièvre après 10 jours, ils doivent être traités avec des IgIV; c'est également le cas en présence d'une inflammation persistante [Marchesi *et al.*, 2018; National Blood Authority, 2018; McCrindle *et al.*, 2017].



En ce qui concerne l'arrêt du traitement, les guides canadien et australien précisent que l'administration des IgIV doit être interrompue si l'efficacité clinique n'a pas été obtenue [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018]. Un arrêt du traitement peut également être envisagé lorsque la personne atteinte d'une myosite à corps d'inclusion présente une stabilité de la maladie [National Blood Authority, 2018].

#### **2.4.6. Suivi du traitement**

##### **Critères d'évaluation**

Dans le contexte du traitement d'une myosite, une mesure de la faiblesse musculaire selon l'échelle *Medical Research Council* ou *Childhood Myositis Assessment Scale*, une tolérance des textures alimentaires ou le nombre d'épisodes d'aspiration pour la dysphagie sont tous des critères importants pour établir l'efficacité des IgIV [National Blood Authority, 2018]. En ce qui concerne le lupus néonatal, l'efficacité des IgIV pour la prévention du bloc cardiaque peut être évaluée selon la présence des symptômes du bloc cardiaque congénital et d'anticorps maternel anti-Ro ou anti-La chez le fœtus ou le nouveau-né [Prairie Collaborative IG, 2018]. L'efficacité des IgIV pour traiter les syndromes de Sjögren ou de Susac est basée sur l'évolution de la neuropathie et de la sévérité des symptômes dermatologiques selon l'échelle *Modified Rankin Scale* [Prairie Collaborative IG, 2018]. En ce qui concerne la maladie de Kawasaki, les guides s'accordent pour indiquer que la persistance ou la résolution de la fièvre, le taux de sédimentation des érythrocytes ou de la protéine C réactive et la numération des neutrophiles sont les critères principaux pour établir l'efficacité des IgIV [National Blood Authority, 2018; McCrindle *et al.*, 2017; Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease, 2014; Department of Health, 2011]. En outre, le guide canadien indique que la poursuite des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité établie au début du traitement pour toutes les indications où il recommande l'usage des IgIV [Prairie Collaborative IG, 2018].

##### **Fréquence de l'évaluation**

Les guides de pratique clinique canadien et australien recommandent l'évaluation de l'efficacité des IgIV au plus tard de trois à six mois après le début du traitement puis tous les ans lorsque le traitement est prescrit à long terme [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018]. Plus précisément, le guide australien indique que les personnes atteintes d'une dermatomyosite, une myosite à corps d'inclusion, une myosite nécrosante, une polymyosite, un syndrome de Sjögren ou un syndrome de Susac doivent être évaluées après au moins quatre mois de traitement aux IgIV pour déterminer l'efficacité du traitement.

# DISCUSSION

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre du présent projet, l'efficacité et l'innocuité des IgIV ont été évaluées relativement à 30 indications en rhumatologie. Une mise à jour de la littérature a également été réalisée pour quatre indications, soit la dermatomyosite, la myosite à corps d'inclusion, la myosite nécrosante et la polymyosite, dont l'analyse de la littérature a précédemment été réalisée en 2017, lors de la publication de l'état des connaissances sur l'efficacité, l'innocuité et les modalités d'usage des immunoglobulines en neurologie [INESSS, 2017b]. De plus, une revue systématique des guides de pratique clinique a été menée afin de repérer les modalités d'usage des IgIV. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données scientifiques sont présentés ci-dessous.

## Bilan des principaux constats

### Efficacité des IgIV

Des études primaires et des revues systématiques d'études primaires portant sur l'efficacité des IgIV pour seulement 12 des indications rhumatologiques étudiées ont été repérées.

- Concernant 3 des 34 indications, soit le lupus érythémateux disséminé, la sclérose systémique diffuse ou localisée et la maladie de Kawasaki, les résultats d'ECRA, d'études de cohorte et d'études quasi expérimentales comparatives avant-après ont suggéré, avec un niveau de preuve global jugé de modéré à faible, que les IgIV étaient efficaces selon les paramètres cliniques évalués. Plus précisément, l'efficacité des IgIV, selon un niveau de preuve modéré, a été observée entre les périodes avant et après l'administration des Ig selon les paramètres cliniques évalués, chez des personnes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé. Toutefois, les IgIV étaient également aussi efficaces que les immunosuppresseurs selon un niveau de preuve faible pour traiter un lupus érythémateux disséminé. En particulier pour les scléroses systémiques, les IgIV semblent améliorer statistiquement l'atteinte cutanée, mais aussi diminuer les douleurs articulaires et musculaires ainsi que les problèmes digestifs entre les périodes avant et après l'administration des IgIV. Néanmoins, aucune différence n'a été observée concernant le nombre de rechutes ou de rémissions de la maladie, comparativement à aucun traitement avec des IgIV. En ce qui concerne la maladie de Kawasaki, les IgIV en combinaison avec de l'aspirine étaient statistiquement plus efficaces pour prévenir les lésions de l'artère coronaire et diminuer la fièvre comparativement à de l'aspirine seule. Toutefois, les IgIV ont semblé moins efficaces que l'infliximab pour diminuer la fièvre dans un contexte de retraitement des enfants qui ont développé une résistance à un premier traitement aux IgIV. Aucune différence n'a été observée relativement à l'incidence des lésions de l'artère coronaire entre les IgIV et l'infliximab.

- Concernant 5 des 34 indications, soit le lupus cutané, le syndrome de Sjögren, le syndrome des antiphospholipides, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite et la granulomatose avec polyangéite, les résultats d'ECRA, d'études de cohorte et d'études quasi expérimentales comparatives ou non comparatives avant-après, réalisées généralement sur des populations de petite taille, ont indiqué, avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgIV étaient efficaces selon les paramètres cliniques évalués. Plus précisément, les IgIV ont semblé diminuer les symptômes du lupus cutané et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes par cette maladie, entre les périodes avant et après l'administration des IgIV. De plus, les IgIV ont également semblé diminuer statistiquement le score d'activité du syndrome de Sjögren entre les périodes avant et après l'administration des IgIV. Toutefois, les risques de décès et de développement d'un lymphome ont été retrouvés plus faibles avec d'autres options thérapeutiques comme l'hydroxychloroquine comparativement aux IgIV. Les IgIV ont semblé avoir un effet supérieur sur la prévention des thromboses associées au syndrome des antiphospholipides comparativement à un traitement combinant des anticoagulants et de l'hydroxychloroquine. En ce qui concerne les deux vasculites de type granulomatose, les IgIV ont également semblé améliorer statistiquement les fonctions musculaires et cardiaques, diminuer le niveau de douleur ressentie, augmenter la qualité de vie chez les personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite et réduire l'activité de la maladie pour les personnes atteintes de granulomatose avec polyangéite, entre les périodes avant et après l'administration des Ig.
- Concernant 4 des 34 indications, soit la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, la dermatomyosite et le syndrome de Susac, les résultats ont indiqué avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgIV ne présentaient pas d'avantages significatifs selon les paramètres cliniques évalués comparativement à un traitement avec un placebo, d'autres options thérapeutiques ou un échange plasmatique.

Aucune étude primaire portant sur l'efficacité des IgIV dans une majorité d'indications rhumatologiques, soit 12 maladies sur un total de 34 indications à l'étude, n'a pu être repérée. Ces indications sont pour la recherche primaire de la littérature la polyangéite microscopique, la polyartérite noueuse, le syndrome de Cogan, le syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique, la vasculite à IgA, la vasculite leucocytoclasique, la vasculite lymphocytaire, la vasculite primaire du système nerveux central et la vasculopathie au lévamisole, et pour la mise à jour de la littérature en ce qui concerne la myosite à corps d'inclusion, la myosite nécrosante et la polymyosite.

Le niveau de preuve global associé à chacune des 34 indications à l'étude est indiqué au tableau 19.

**Tableau 19 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique relative à l'efficacité des IgIV selon l'indication**

Niveau de preuve	Indications	
	Efficacité des IgIV	Aucune différence significative en traitement concomitant
<b>De modéré à faible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus érythémateux disséminé</li> <li>• Sclérose systémique diffuse ou limitée</li> <li>• Maladie de Kawasaki</li> </ul>	
<b>Faible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus cutané</li> <li>• Syndrome de Sjögren</li> <li>• Syndrome des antiphospholipides</li> <li>• Granulomatose éosinophilique avec polyangéite</li> <li>• Granulomatose avec polyangéite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>• Arthrite juvénile idiopathique</li> <li>• Dermatomyosite</li> <li>• Syndrome de Susac</li> </ul>
<b>Insuffisant</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyangéite microscopique</li> <li>• Polyartérite noueuse</li> <li>• Syndrome de Cogan</li> <li>• Syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique</li> <li>• Vasculite à IgA</li> <li>• Vasculite leucocytoclasique</li> <li>• Vasculite lymphocytaire</li> <li>• Vasculite primaire du système nerveux central</li> <li>• Vasculopathie au lévamisole</li> <li>• Myosite à corps d'inclusion</li> <li>• Myosite nécrosante</li> <li>• Polymyosite</li> </ul>	

### Innocuité des IgIV

Les effets indésirables associés à l'usage des IgIV et rapportés dans la littérature scientifique sont le plus souvent d'ordre systémique et ils ne sont pas graves. Ils incluent les céphalées, la fièvre et les frissons. Des effets indésirables graves, habituellement rares, ont toutefois été décrits, soit une dyspnée légère, des réactions thromboemboliques, des céphalées de modérées à sévères, des cas de méningite aseptique, une insuffisance rénale, une thrombose veineuse profonde, un syndrome œdémateux diffus, une dyspnée, une céphalée avec une douleur intolérable, une hépatite et une hépatomégalie. Aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été rapportée pour ce qui est de l'incidence des effets indésirables.

### Modalités d'usage

Dans les guides de pratique clinique retenus, les recommandations relatives à l'usage des IgIV sont sensiblement similaires pour la plupart des indications rhumatologiques à l'étude. Les recommandations relatives à la posologie varient entre 1 à 2 g/kg d'IgIV, dont la dose totale est administrée en dose unique ou divisée durant 2 à 5 jours. Concernant l'arrêt du traitement, les guides de pratique clinique recommandent l'arrêt des IgIV si l'efficacité clinique n'a pas été obtenue ou lorsqu'une personne atteinte d'une myosite à corps d'inclusion présente une stabilité de la maladie.

## Forces et limites

Une des forces principales de l'ensemble des revues systématiques réalisées aux fins du présent projet est qu'elles reposent sur une méthodologie rigoureuse et explicite comprenant une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. Ce travail comporte néanmoins des limites qui doivent être soulignées.

La faible qualité des données scientifiques qui ont servi à évaluer l'efficacité des IgIV dans la majorité des indications étudiées constitue la limite principale. En effet, les données probantes analysées pour 31 des 34 indications à l'étude sont associées à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant à partir des études primaires publiées. Concernant une bonne proportion des indications, les données probantes ont été associées à un niveau de preuve jugé faible. Seuls des essais cliniques à répartition aléatoire, des études de cohortes ou des études quasi expérimentales avant-après, réalisés sur de petits effectifs étaient disponibles, si bien qu'il est difficile de généraliser avec confiance leurs résultats pour les appliquer à toutes les personnes concernées par l'indication étudiée. De plus, le devis d'étude employé ne permettait généralement pas de conclure directement à l'efficacité des IgIV, celles-ci étant souvent évaluées en combinaison avec d'autres options thérapeutiques. Concernant les 12 indications pour lesquelles les données probantes ont été associées à un niveau de preuve jugé insuffisant, aucune étude primaire qui aurait pu servir à évaluer l'efficacité des IgIV n'a été retenue. Soulignons toutefois que la majorité des indications pour lesquelles les données probantes ont été associées à un niveau de preuve faible ou insuffisant sont très rares et peuvent ainsi difficilement faire l'objet d'un essai clinique à répartition aléatoire portant sur un nombre important de participants.

Lorsque des ECRA ont été réalisés, un traitement concomitant composé d'aspirine, de stéroïdes ou d'agents immunosuppresseurs était couramment administré à tous les participants. Ainsi, l'efficacité des IgIV était davantage évaluée comme traitement adjuvant aux traitements standards, ce qui augmentait le risque de biais associé à ces études.

Concernant l'innocuité, les effets indésirables graves ont rarement été rapportés dans les études, probablement en raison de leur faible fréquence, de la courte durée du suivi et de la petite taille des échantillons. Cependant, les cas rapportés aux systèmes de pharmacovigilance ou d'hémovigilance, le cas échéant, ont permis d'avoir une meilleure connaissance des effets rares et graves.

Enfin, la revue systématique des guides de pratique clinique portant sur les modalités d'usage des IgIV a reposé également sur une méthodologie explicite qui comprend une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse des conclusions. Toutefois, bien que la qualité méthodologique des vingt guides ait été jugée suffisante pour qu'ils soient retenus à la suite de leur évaluation, certaines des indications à l'étude n'étaient abordées que dans les trois guides de pratique clinique nationaux, voire dans aucun des guides retenus pour quatorze des indications. De plus, la qualité méthodologique des études primaires qui ont servi à élaborer les recommandations contenues dans ces documents n'a pas été évaluée par l'INESSS.

## CONCLUSION

Au total, 34 revues systématiques et mises à jour de la littérature ont été réalisées dans le cadre du présent projet afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement avec des IgIV pour chacune des indications rhumatologiques à l'étude. Le niveau de preuve global attribué aux données scientifiques repérées a été évalué et il a permis à l'INESSS de conclure ce qui suit :

- L'efficacité des IgIV est établie, avec un niveau de preuve jugé de modéré à faible, pour le traitement du lupus érythémateux disséminé, de la sclérose systémique diffuse ou localisée et de la maladie de Kawasaki.
- Les IgIV semblent être efficaces, selon un niveau de preuve jugé faible, pour traiter le lupus cutané, le syndrome de Sjögren, le syndrome des antiphospholipides, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite et la granulomatose avec polyangéite.
- L'efficacité des IgIV semble être insuffisante, selon un niveau de preuve jugé faible, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, de la dermatomyosite et du syndrome de Susac.
- Les données scientifiques étaient insuffisantes concernant l'efficacité des IgIV pour traiter la polyangéite microscopique, la polyartérite noueuse, le syndrome de Cogan, le syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique, la vasculite à IgA, la vasculite leucocytoclasique, la vasculite lymphocytaire, la vasculite primaire du système nerveux central et la vasculopathie au lévamisole, et en ce qui concerne la mise à jour de la littérature portant sur la myosite à corps d'inclusion, la myosite nécrosante et la polymyosite.

Il importe de rappeler que plusieurs des indications rhumatologiques étudiées sont rares. Les conclusions sont de plus limitées par le type des études disponibles, généralement des études de cohortes rétrospectives et des études quasi expérimentales avant-après, ainsi que par un nombre de participants limité pour la majorité des études retenues. La plupart des données scientifiques disponibles portant sur l'efficacité d'un traitement avec des IgIV dans les 34 indications à l'étude comportent des limites méthodologiques et soulèvent des incertitudes importantes. Par ailleurs, l'administration d'IgIV peut être associée à la survenue d'effets indésirables, le plus souvent non graves. Des effets indésirables graves, lesquels surviennent rarement, ont toutefois été rapportés.

Les données relatives aux modalités d'usage des IgIV proviennent principalement de trois guides de pratique clinique nationaux de bonne qualité méthodologique. La plupart des conclusions concernant les indications dans lesquelles l'usage des IgIV est recommandé ou non recommandé sont similaires, et les conditions d'usage sont assez comparables entre les guides. Les posologies recommandées dans les guides de pratique clinique retenus concordent : ils recommandent généralement une dose totale de 1 à 2 g/kg d'IgIV administrée en dose unique ou divisée durant une période de 2 à 5 jours, et répétée toutes les 4 semaines, si le traitement aux IgIV doit être maintenu à long terme.

## RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : [http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf).
- Aringer M, Burkhardt H, Burmester GR, Fischer-Betz R, Fleck M, Graninger W, et al. Current state of evidence on 'off-label' therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland – A consensus report. *Lupus* 2012;21(4):386-401.
- Bagge E, Geijer M, Tarkowski A. Intra-articular administration of polyclonal immunoglobulin G in rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled pilot study. *Scand J Rheumatol* 1996;25(3):174-6.
- 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.
- Birnbaum J, Duncan T, Owoyemi K, Wang KC, Carrino J, Chhabra A. Use of a novel high-resolution magnetic resonance neurography protocol to detect abnormal dorsal root Ganglia in Sjögren patients with neuropathic pain: Case series of 10 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(3):121-34.
- Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999;354(9178):569-70.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153(6):833-8.
- Camara I, Sciascia S, Simoes J, Pazzola G, Salas V, Karim Y, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: A series of 52 patients from a single centre. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(1):41-7.
- Chaigne B, Rodeia S, Benmostefa N, Bérezné A, Authier J, Cohen P, et al. Corticosteroid-sparing benefit of intravenous immunoglobulin in systemic sclerosis-associated myopathy: A comparative study in 52 patients. *Autoimmun Rev* 2020;19(1):102431.
- Chan H, Chi H, You H, Wang M, Zhang G, Yang H, Li Q. Indirect-comparison meta-analysis of treatment options for patients with refractory Kawasaki disease. *BMC Pediatr* 2019;19(1):158.

- Crayne CB, Mitchell C, Beukelman T. Comparison of second-line therapy in IVIg-refractory Kawasaki disease: A systematic review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17(1):77.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP-cohorte). CASP Checklist: 12 questions to help you make sense of a Cohort Study. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2018. Disponible à : [https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Cohort-Study-Checklist\\_2018.pdf](https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Cohort-Study-Checklist_2018.pdf).
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP-ECRA). CASP Checklist: 11 questions to help you make sense of a Randomised Controlled Trial. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2018. Disponible à : <https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Randomised-Controlled-Trial-Checklist-2018.pdf>.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Privigen®. Immunoglobuline intraveineuse (humaine) - Solution pour perfusion à 10 %. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2019. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00051741.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051741.PDF).
- De Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – The SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(4):672-82.
- De Souza FH, 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.
- 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.
- Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour M. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(1):95-127.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-45.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Communication: New boxed warning for thrombosis related to human globulin products [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2013. Disponible à : <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112095644/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm375096.htm>.



- Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Communication: Updated information on the risks of thrombosis and hemolysis potentially related to administration of intravenous, subcutaneous and intramuscular human immune globulin products [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2012. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20170112095655/http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/ucm327934.htm>.
- Food and Drug Administration (FDA). Dear Doctor Letter - Important Drug Warning: Immune Globulin Intravenous (Human) [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 1998. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20170406072950/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm105914.htm>.
- Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. Intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33(6):799-804.
- Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2(8411):1055-8.
- Gheitasi H, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suarez-Cuervo C, Casanovas A, et al. How are we treating our systemic patients with primary Sjögren syndrome? Analysis of 1120 patients. *Int Immunopharmacol* 2015;27(2):194-9.
- Gordon C, Amisssah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(1):e1-e45.
- Grifols Canada. Monographie de produit : IGIvnex®. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2017. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00040251.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040251.PDF).
- Grifols Canada. Monographie de produit : GAMUNEX®. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2016. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00033685.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00033685.PDF).
- Guideline Development Group – MHSSE. Clinical practice guideline on systemic lupus erythematosus. Madrid, Espagne : Ministry of Health, Social Services and Equality (MHSSE); 2016. Disponible à : [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_549\\_Lupus\\_SESCS\\_compl\\_en.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_549_Lupus_SESCS_compl_en.pdf).
- Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33(6):805-10.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal des immunoglobulines en dermatologie. Québec, Qc : INESSS; 2020a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/usage-optimal-des-immunoglobulines-en-dermatologie.html>.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal des immunoglobulines en immunologie clinique. Québec, Qc : INESSS; 2020b. 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). 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 d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques – Guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS\\_Normes\\_production\\_revues\\_systematiques.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2018-2019. Québec, Qc : INSPQ; 2020. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2692\\_immunoglobulines\\_non\\_specifiques\\_intraveineuse\\_sous\\_cutanees.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2692_immunoglobulines_non_specifiques_intraveineuse_sous_cutanees.pdf).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2017 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2019. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2586\\_incidents\\_accidents\\_transfusionnels\\_2017.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2586_incidents_accidents_transfusionnels_2017.pdf).
- Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000;93(7):433-9.
- Kamali S, Cefle A, Sayarlioglu M, Gul A, Inanc M, Ocal L, et al. Experience with monthly, high-dose, intravenous immunoglobulin therapy in patients with different connective tissue diseases. *Rheumatol Int* 2005;25(3):211-4.

- Kanik KS, Yarboro CH, Naparstek Y, Plotz PH, Wilder RL. Failure of low-dose intravenous immunoglobulin therapy to suppress disease activity in patients with treatment-refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39(6):1027-9.
- Katz-Agranov N, Khattri S, Zandman-Goddard G. The role of intravenous immunoglobulins in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015;14(8):651-8.
- 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 1: Localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(9):1401-24.
- 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.
- Koike H, Akiyama K, Saito T, Sobue G. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): A multicenter, double-blind trial. *J Neurol* 2015;262(3):752-9.
- Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(2):458-66.
- Kuhn A, Aberer E, Bata-Csorgo Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(3):389-404.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Ky C, Swasdibutra B, Khademi S, Desai S, Laquer V, Grando SA. Efficacy of intravenous immunoglobulin monotherapy in patients with cutaneous lupus erythematosus: Results of proof-of-concept study. *Dermatol Reports* 2015;7(1):5804.
- Levy Y, Amital H, Langevitz P, Nacci F, Righi A, Conforti L, et al. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: An open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):1005-7.
- Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, Langevitz P, George J, Fabbrizzi F, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin—Clinical and serologic response. *Lupus* 1999;8(9):705-12.
- Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, et al. Kawasaki disease: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):102.

- Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: Results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):308-17.
- Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R, Fugate JE, Rodriguez FJ, Winters JL, Petty GW. Susac syndrome: Clinical characteristics and treatment in 29 new cases. *Eur J Neurol* 2012;19(6):800-11.
- McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17):e927-99.
- Monova D et Monov S. Treatment of active lupus nephritis: Intravenous immunoglobulin G versus cyclophosphamide or azathioprine. *BANTAO Journal* 2006;4(2):13-7.
- Mori M, Hara T, Kikuchi M, Shimizu H, Miyamoto T, Iwashima S, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: A phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Sci Rep* 2018;8(1):1994.
- Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 2009;279(1-2):57-61.
- Nacci F, Righi A, Conforti ML, Miniati I, Fiori G, Martinovic D, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: A pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):977-9.
- Nagashima M, Matsushima M, Matsuoka H, Ogawa A, Okumura N. High-dose gammaglobulin therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr* 1987;110(5):710-2.
- 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>.
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315(6):341-7.
- Nieto-Aristizabal I, Martinez T, Urbano MA, Posso-Osorio I, Plata IF, Garcia-Robledo JE, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: A single-center experience with 63 patients. *Lupus* 2019;28(13):1566-70.
- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004000.

- Octapharma Canada. Monographie de produit : PANZYGA®. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2019. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00053036.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053036.PDF).
- Octapharma Canada. Monographie de produit : OCTAGAM® 10 %. Immunoglobuline intraveineuse (humaine). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00051417.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051417.PDF).
- Onouchi Z, Yanagisawa M, Hirayama T, Kiyosawa N, Matsuda H, Nakashima M. Optimal dosage and differences in therapeutic efficacy of IGIV in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37(1):40-6.
- 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.
- Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, Anderson C, Boin F, Shah AA. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2015;42(2):236-42.
- 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>.
- Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(10):1828.
- Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(1):115-9.
- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):3-18.
- Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: Report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int* 2014;56(2):135-58.
- Richter C, Schnabel A, Csernok E, De Groot K, Reinhold-Keller E, Gross WL. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995;101(1):2-7.

- Rist S, Sellam J, Hachulla E, Sordet C, Puechal X, Hatron PY, et al. Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome: A national multicentric retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(9):1339-44.
- Roifman CM. Use of intravenous immune globulin in the therapy of children with rheumatological diseases. *J Clin Immunol* 1995;15(6 Suppl):42S-51S.
- Sakthiswary R et D'Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(16):e86.
- Sanges S, Rivière S, Mekinian A, Martin T, Le Quellec A, Chatelus E, et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2017;16(4):377-84.
- Santé Canada. Information sur le risque de formation de caillots sanguins avec les produits d'immunoglobulines [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : <http://canadiensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41783a-fra.php>.
- Santé Canada. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) : effets hémolytiques. *Bulletin canadien des effets indésirables* 2009;19(4):1-3. Disponible à : [https://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v19n4-fra.pdf](https://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n4-fra.pdf).
- Schroeder JO, Zeuner RA, Euler HH, Loffler H. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: Clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol* 1996;23(1):71-5.
- Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(3):409-13.
- Sherer Y, Kuechler S, Jose Scali J, Rovensky J, Levy Y, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: Analysis of 62 cases. *Isr Med Assoc J* 2008;10(1):55-7.
- Shire Pharma Canada. Monographie de produit : GAMMAGARD LIQUID. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10 %. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00046173.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046173.PDF).
- Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, Laxer RM, Lehman TJ, Passo MH, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: A randomized placebo controlled trial. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. J Rheumatol* 1994;21(12):2353-8.
- Souza AW, Calich AL, Mariz HA, Ochtrop ML, Bacchiega AB, Ferreira GA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2017;57(Suppl 2):484-96.

- Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(2 Suppl 76):151-6.
- Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev* 2016;15(3):226-35.
- Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, Himeno H, Ishibashi A, Suzuki S, Akiyama K. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(1):80-7.
- Valim V, Trevisani VF, Pasoto SG, Serrano EV, Ribeiro SL, Fidelix TS, et al. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome. *Rev Bras Reumatol* 2015;55(5):446-57.
- Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD003232.
- Wenderfer SE et Thacker T. Intravenous immunoglobulin in the management of lupus nephritis. *Autoimmune Dis* 2012;2012:589359.
- Wolstencroft PW, Chung L, Li S, Casciola-Rosen L, Fiorentino DF. Factors associated with clinical remission of skin disease in dermatomyositis. *JAMA Dermatol* 2018;154(1):44-51.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-94.
- Youn Y, Kim J, Hong YM, Sohn S. Infliximab as the first retreatment in patients with Kawasaki disease resistant to initial intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(4):457-9.
- Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Long-term therapy with intravenous immunoglobulin is beneficial in patients with autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42(2):247-55.



# ANNEXE A

## Stratégie de repérage d'information scientifique

### Bases de données bibliographiques

<b>MEDLINE (Ovid)</b>	
<b>Date de la recherche : janvier 2017</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
<b>Dernière mise à jour : juillet 2020</b>	
1	*Immunoglobulins, Intravenous/ OR (((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ5 (immunoglobulin* OR immuno globulin* OR immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR immunogammaglobulin* OR ig OR igg)) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab
2	*Myositis/ OR Myositis, Inclusion Body/ OR *Dermatomyositis/ OR *Polymyositis/ OR (myositi* OR myopath* OR polymyositi* OR dermatomyositi*).ti,ab
3	1 AND 2
4	exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ OR ((adverse* ADJ3 outcome*) OR event OR events OR effect OR effects OR effective OR safety OR impact* OR helpful OR useful OR useless OR tolera* OR harm* OR complication* OR toxic* OR risk* OR react* OR resistan* OR rash* OR erupt* OR hypersensi* OR dysfunction* OR improv* OR benefi* OR alternative OR poor OR potential).ti,ab,hw,kf,kw
5	3 AND 4
6	exp Guidelines as Topic/ OR exp Guideline/ OR Health Planning Guidelines/ OR exp Consensus/ OR exp Consensus Development Conference/ OR exp Consensus Development Conferences as Topic/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR consensus OR recommendation* OR committee opinion* OR (position* ADJ (statement* OR paper*)) OR ((standard OR standards) ADJ2 (care* OR practice*)) OR (gold ADJ2 standard*)).ti,ab
7	5 AND 6
8	(Comment OR Editorial OR Interview OR Letter OR News OR Case Reports).pt OR (comment or editorial or interview or letter or news or case report*).ti
9	7 NOT 8
10	Animals/ NOT (Animal/ AND Humans/)
11	9 NOT 10
12	limit 11 to (yr="2017-2020")
13	5 NOT 8
14	13 NOT 10

<b>MEDLINE (Ovid)</b>	
<b>Date de la recherche : juillet 2020</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	*Immunoglobulins, Intravenous/ OR (((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ5 (immunoglobulin* OR immuno globulin* OR immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR immunogammaglobulin* OR ig OR igg)) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab
2	*Arthritis, Juvenile/ OR *Arthritis, Rheumatoid/ OR *Still's Disease, Adult-Onset/ OR *Wissler's Syndrome/ OR *Sjogren's Syndrome/ OR (((arthritis OR polyarthritis) ADJ2 (juvenile OR rheumatoid)) OR ((Still OR Stills) ADJ (disease* OR syndrome*)) OR AQSD OR Wissler* OR Sjo*gren*).ti,ab
3	*Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes/ OR (cryopyrin associated periodic OR CAPS OR familial cold autoinflammatory OR FCAS OR familial cold urticaria OR Muckle-Wells OR MWS OR "chronic infantile neurological cutaneous and articular" OR CINCA OR neonatal-onset multisystem inflammatory OR NOMID).ti,ab NOT (catastrophic APS).ti,ab
4	exp *Lupus Erythematosus, Systemic/ OR exp *Lupus Erythematosus, Cutaneous/ OR ((lupus ADJ2 (erythematosus OR heart OR neonatal OR cutaneous OR skin OR discoid)) OR SLE OR NLE OR DLE OR SCLE).ti,ab
5	exp *Scleroderma, Systemic/ OR exp *Fasciitis/ OR *Facial Hemiatrophy/ OR ((scleroderma* AND (systemic OR circumscrib* OR diffuse* OR cutaneous OR local* OR limited)) OR systemic sclerosis OR dermatosclerosis OR morphea* OR SSc OR dcSSc OR facial hemiatroph* OR Parry-Romberg OR guttate* OR fasciitis OR (Shulman* ADJ (disease* OR syndrome*))).ti,ab
6	(*Antiphospholipid Syndrome/ OR (antiphospholipid* OR anti-phospholipid* OR Hughes* syndrome*).ti,ab) NOT catastrophic*.ti,ab



7	(overlap syndrome OR mixed connective tissue*).ti,ab
8	*Sneddon Syndrome/ OR Sneddon*.ti,ab
9	*Arteritis/ OR *Giant Cell Arteritis/ OR *Polyarteritis Nodosa/ OR *Takayasu Arteritis/ OR *Behcet Syndrome/ OR *Cogan Syndrome/ OR *Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/ OR *Retinal Vasculitis/ OR *Systemic Vasculitis/ OR *Rheumatoid Vasculitis/ OR *Vasculitis, Central Nervous System/ OR *Lupus Vasculitis, Central Nervous System/ OR *Vasculitis, Leukocytoclastic, Cutaneous/ OR *Microscopic Polyangiitis/ OR *Churg-Strauss Syndrome/ OR *Granulomatosis with Polyangiitis/ OR ((vasculitis ADJ2 (systemic OR nervous system* OR cerebral* OR secondary OR leukocytoclastic* OR lymphocytic* OR drug-induced OR vessel* OR urticarial* OR allergic* OR retinal)) OR Churg-Strauss OR ((eosinophilic OR allergic OR polyangiit*) ADJ2 granulomato*) OR Wegener* OR microscopic polyangiitis OR Behcet* OR mucocutaneous lymph node* OR (Kawasaki* ADJ2 (syndrome* OR disease*)) OR ((polyarteritis OR periarteritis) ADJ2 nodosa*) OR Kussmaul-Maier* OR Takayasu* OR ((giant cell* OR temporal OR Horton*) AND (arteritis OR granulomato*)) OR (Cogan* ADJ2 (syndrome* OR disease*))).ti,ab
10	OR/2-9
11	1 AND 10
12	exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ OR ((adverse* ADJ3 outcome*) OR event OR events OR effect OR effects OR effective OR safety OR impact* OR helpful OR useful OR unuseful OR tolera* OR harm* OR complication* OR toxic* OR risk* OR react* OR resistan* OR rash* OR erupt* OR hypersensi* OR dysfunction* OR improv* OR benefi* OR alternative OR poor OR potential).ti,ab,hw,kf,kw
13	11 AND 12
14	exp Guidelines as Topic/ OR exp Guideline/ OR Health Planning Guidelines/ OR exp Consensus/ OR exp Consensus Development Conference/ OR exp Consensus Development Conferences as Topic/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR consensus OR recommendation* OR committee opinion* OR (position* ADJ (statement* OR paper*)) OR ((standard OR standards) ADJ2 (care* OR practice*)) OR (gold ADJ2 standard*)).ti,ab
15	13 AND 14
16	(Comment OR Editorial OR Interview OR Letter OR News OR Case Reports).pt OR (comment or editorial or interview or letter or news or case report*).ti
17	15 NOT 16
18	Animals/ NOT (Animal/ AND Humans/)
19	17 NOT 18
20	limit 19 to (yr="2010-2020")
21	13 NOT 16
22	21 NOT 18

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Date de la recherche : janvier 2017</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
<b>Dernière mise à jour : juillet 2020</b>	
1	*Immunoglobulin/iv,sc [Intravenous Drug Administration, Subcutaneous Drug Administration] OR (((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ3 (immunoglobulin* OR immuno globulin* OR immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR immunogammaglobulin* OR ig OR igg)) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab
2	*Mysositis/ OR *Inclusion Body Myositis/ OR *Dermatomyositis/ OR *Polymyositis/ OR (myositi* OR myopath* OR polymyositi* OR dermatomyositi*).ti,ab
3	1 AND 2
4	*Adverse Drug Reaction/ OR *Adverse Event/ OR *Drug Efficacy/ OR ((adverse* ADJ3 outcome*) OR event OR events OR effect OR effects OR effective OR efficacy OR safety OR impact* OR helpful OR useful OR unuseful OR tolera* OR harm* OR complication* OR toxic* OR risk* OR react* OR resistan* OR rash* OR erupt* OR hypersensi* OR dysfunction* OR improv* OR benefi* OR alternative OR poor OR potential).ti,ab,hw,kw
5	3 AND 4
6	Practice Guideline/ OR Consensus Development/ OR Consensus/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR consensus OR recommendation* OR committee opinion* OR (position* ADJ (statement* OR paper*)) OR ((standard OR standards) ADJ2 (care* OR practice*)) OR (gold ADJ2 standard*)).ti,ab
7	5 AND 6

8	(Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/) OR (comment OR editorial OR interview OR letter OR news OR case report*).ti
9	7 NOT 8
10	(exp Animal/ OR Nonhuman/) NOT exp Human/
11	9 NOT 10
12	limit 11 to (yr="2017-2020")
13	5 NOT 8
14	13 NOT 10

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Date de la recherche : juillet 2020</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	*Immunoglobulin/iv,sc [Intravenous Drug Administration, Subcutaneous Drug Administration] OR (((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ3 (immunoglobulin* OR immuno globulin* OR immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR immunogammaglobulin* OR ig OR igg)) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab
2	*Juvenile Rheumatoid Arthritis/ OR *Rheumatoid Arthritis/ OR *Adult Onset Still Disease/ OR *Sjogren Syndrome/ OR (((arthritis OR polyarthritis) ADJ2 (juvenile OR rheumatoid)) OR ((Still OR Stills) ADJ (disease* OR syndrome*)) OR AOSD OR Wissler* OR Sjo*gren*).ti,ab
3	CINCA Syndrome/ OR (cryopyrin associated periodic OR CAPS OR familial cold autoinflammatory OR FCAS OR familial cold urticaria OR Muckle-Wells OR MWS OR "chronic infantile neurological cutaneous and articular" OR CINCA OR neonatal-onset multisystem inflammatory OR NOMID).ti,ab NOT (catastrophic APS).ti,ab
4	exp *Systemic Lupus Erythematosus/ OR exp *Skin Lupus Erythematosus/ OR ((lupus ADJ2 (erythematosus OR heart OR neonatal OR cutaneous OR skin OR discoid)) OR SLE OR NLE OR DLE OR SCLE).ti,ab
5	exp *Scleroderma/ OR exp *Fasciitis/ OR *Hemifacial Atrophy/ OR ((scleroderma* AND (systemic OR circumscrib* OR diffuse* OR cutaneous OR local* OR limited)) OR systemic sclerosis OR dermatosclerosis OR morphea* OR SSc OR dcSSc OR facial hemiatroph* OR Parry-Romberg OR guttate* OR fasciitis OR (Shulman* ADJ (disease* OR syndrome*))).ti,ab
6	(*Antiphospholipid Syndrome/ OR (antiphospholipid* OR anti-phospholipid* OR Hughes* syndrome*).ti,ab) NOT catastrophic*.ti,ab
7	(overlap syndrome OR mixed connective tissue*).ti,ab
8	*Sneddon Syndrome/ OR Sneddon*.ti,ab
9	*Churg Strauss Syndrome/ OR *Granulomatous Vasculitis/ OR *Leukocytoclastic Vasculitis/ OR *Microscopic Polyangiitis/ OR *Retina Vasculitis/ OR *Rheumatoid Vasculitis/ OR *Small Vessel Vasculitis/ OR *Systemic Vasculitis/ OR *Wegener Granulomatosis/ OR *Behcet Disease/ OR *Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/ OR *Polyarteritis Nodosa/ OR *Giant Cell Arteritis/ OR *Cogan Syndrome/ OR *Susac Syndrome/ OR ((vasculitis ADJ2 (systemic OR nervous system* OR cerebral* OR secondary OR leukocytoclastic* OR lymphocytic* OR drug-induced OR vessel* OR urticarial* OR allergic* OR levamisole)) OR Churg-Strauss OR ((eosinophilic OR allergic OR polyangiit*) ADJ2 granulomato*) OR Wegener* OR microscopic polyangiitis OR Behcet* OR mucocutaneous lymph node* OR (Kawasaki* ADJ (syndrome* OR disease*)) OR ((polyarteritis OR periarteritis) ADJ2 nodosa*) OR Kussmaul-Maier* OR Takayasu* OR ((giant cell* OR temporal OR Horton*) AND (arteritis OR granulomato*)) OR (Cogan* ADJ (syndrome* OR disease*)) OR (susac* OR retinocochleocerebral vasculopath* OR (small infarction* ADJ2 (cochlear* OR retinal OR encephalic))))).ti,ab
10	OR/2-9
11	1 AND 11
12	*Adverse Drug Reaction/ OR *Adverse Event/ OR *Drug Efficacy/ OR ((adverse* ADJ3 outcome*) OR event OR events OR effect OR effects OR effective OR efficacy OR safety OR impact* OR helpful OR useful OR unuseful OR tolera* OR harm* OR complication* OR toxic* OR risk* OR react* OR resistan* OR rash* OR erupt* OR hypersensi* OR dysfunction* OR improv* OR benefi* OR alternative OR poor OR potential).ti,ab,hw,kw
13	11 AND 12

14	Practice Guideline/ OR Consensus Development/ OR Consensus/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR consensus OR recommendation* OR committee opinion* OR (position* ADJ (statement* OR paper*)) OR ((standard OR standards) ADJ2 (care* OR practice*)) OR (gold ADJ2 standard*).ti,ab
15	13 AND 14
16	(Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/) OR (comment OR editorial OR interview OR letter OR news OR case report*).ti
17	15 NOT 16
18	(exp Animal/ OR Nonhuman/) NOT exp Human/
19	17 NOT 18
20	limit 19 to (yr="2010-2020")
21	14 NOT 16
22	21 NOT 18

<b>EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation</b>	
<b>Date de la recherche : janvier 2017</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
<b>Dernière mise à jour : juillet 2020</b>	
1	((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ3 (immunoglobulin* OR immuno globulin* OR immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR immunogammaglobulin* OR ig OR igg) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab
2	(myositi* OR myopath* OR polymyositi* OR dermatomyositi*).ti,ab
3	1 AND 2

<b>EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation</b>	
<b>Date de la recherche : juillet 2020</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ3 (immunoglobulin* OR immuno globulin* OR immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR immunogammaglobulin* OR ig OR igg) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab
2	((arthritis OR polyarthritis) ADJ2 (juvenile OR rheumatoid)) OR ((Still OR Stills) ADJ (disease* OR syndrome*)) OR AOSD OR Wissler* OR Sjo*gren*).ti,ab
3	(cryopyrin associated periodic OR CAPS OR familial cold autoinflammatory OR FCAS OR familial cold urticaria OR Muckle-Wells OR MWS OR "chronic infantile neurological cutaneous and articular" OR CINCA OR neonatal-onset multisystem inflammatory OR NOMID).ti,ab NOT (catastrophic APS).ti,ab
4	((lupus ADJ2 (erythematosus OR heart OR neonatal OR cutaneous OR skin OR discoid)) OR SLE OR NLE OR DLE OR SCLE).ti,ab
5	((scleroderma* AND (systemic OR circumscrib* OR diffuse* OR cutaneous OR local* OR limited)) OR systemic sclerosis OR dermatosclerosis OR morphea* OR SSc OR dcSSc OR facial hemiatroph* OR Parry-Romberg OR guttate* OR fasciitis OR (Shulman* ADJ (disease* OR syndrome*))).ti,ab
6	(antiphospholipid* OR anti-phospholipid* OR Hughes* syndrome*).ti,ab) NOT catastrophic*.ti,ab
7	(overlap syndrome OR mixed connective tissue*).ti,ab
8	Sneddon*.ti,ab
9	((vasculitis ADJ2 (systemic OR nervous system* OR cerebral* OR secondary OR leukocytoclastic* OR lymphocytic* OR drug-induced OR vessel* OR urticarial* OR allergic* OR levamisole)) OR Churg-Strauss OR ((eosinophilic OR allergic OR polyangiit*) ADJ2 granulomato*) OR Wegener* OR microscopic polyangiitis OR Behcet* OR mucocutaneous lymph node* OR (Kawasaki* ADJ (syndrome* OR disease*)) OR ((polyarteritis OR periarteritis) ADJ2 nodosa*) OR Kussmaul-Maier* OR Takayasu* OR ((giant cell* OR temporal OR Horton*) AND (arteritis OR granulomato*)) OR (Cogan* ADJ (syndrome* OR disease*)) OR (susac* OR retinocochleocerebral vasculopath* OR (small infarction* ADJ2 (cochlear* OR retinal OR encephalic))))).ti,ab
10	OR/2-9
11	1 AND 10

## Sites Web, registres d'essais cliniques et autres sources d'information

Date de la consultation : juillet 2020 Limites : 2009- ; anglais, français	
About Kid Health	<a href="https://www.aboutkidshealth.ca/">https://www.aboutkidshealth.ca/</a>
Académie nationale de médecine	<a href="http://www.academie-medecine.fr/">http://www.academie-medecine.fr/</a>
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	<a href="https://www.ahrq.gov">https://www.ahrq.gov</a>
Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS/CADTH)	<a href="https://www.cadth.ca/fr">https://www.cadth.ca/fr</a>
American College of Rheumatology (ACR)	<a href="https://www.rheumatology.org/">https://www.rheumatology.org/</a>
Association médicale canadienne (AMC) – Infobanque des guides de pratique clinique	<a href="https://jouleamc.ca/cpg/homepage">https://jouleamc.ca/cpg/homepage</a>
Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)	<a href="https://www.clinicalguidelines.gov.au">https://www.clinicalguidelines.gov.au</a>
BC Guidelines	<a href="http://www.bcguidelines.ca">http://www.bcguidelines.ca</a>
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)	<a href="https://kce.fgov.be/fr">https://kce.fgov.be/fr</a>
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)	<a href="https://www.chuv.ch/fr/chuv-home/">https://www.chuv.ch/fr/chuv-home/</a>
ClinicalTrials.gov	<a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>
ECRI Guidelines Trust	<a href="https://guidelines.ecri.org">https://guidelines.ecri.org</a>
Groupe français d'étude des vascularites (GFEV)	<a href="https://www.vascularites.org/">https://www.vascularites.org/</a>
Guidelines International Network (G-I-N)	<a href="http://www.g-i-n.net">http://www.g-i-n.net</a>
Haute Autorité de Santé (HAS)	<a href="https://has-sante.fr">https://has-sante.fr</a>
Health Quality Ontario (HQO)	<a href="https://www.hqontario.ca">https://www.hqontario.ca</a>
Hôpital de Montréal pour enfants	<a href="https://www.hopitalpourenfants.com">https://www.hopitalpourenfants.com</a>
Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES)	<a href="https://www.ices.on.ca">https://www.ices.on.ca</a>
Institute of Health Economics (IHE)	<a href="https://www.ihe.ca">https://www.ihe.ca</a>
International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	<a href="http://www.inahta.org">http://www.inahta.org</a>
Merck Manuals	<a href="https://www.merckmanuals.com/">https://www.merckmanuals.com/</a>
New Zealand Guidelines Group (NZGG)	<a href="http://www.health.govt.nz/publications">http://www.health.govt.nz/publications</a>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance">https://www.nice.org.uk/guidance</a>
Orphanet	<a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>
Organisation mondiale de la Santé (OMS/WHO)	<a href="https://www.who.int/fr">https://www.who.int/fr</a>
Passeport Santé	<a href="https://www.passeportsante.net/">https://www.passeportsante.net/</a>
RARENET	<a href="http://www.rarenet.eu/">http://www.rarenet.eu/</a>
Sclérodermie Québec	<a href="https://sclerodermie.ca/">https://sclerodermie.ca/</a>
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	<a href="http://www.sign.ac.uk">http://www.sign.ac.uk</a>
Société Arthrite	<a href="https://arthrite.ca/">https://arthrite.ca/</a>
Société française de médecine interne	<a href="http://www.snfmi.org">http://www.snfmi.org</a>
Statistique Canada	<a href="https://www150.statcan.gc.ca/">https://www150.statcan.gc.ca/</a>
Toward Optimized Practice (TOP) - Clinical Practice Guidelines	<a href="https://top.albertadoctors.org">https://top.albertadoctors.org</a>

## ANNEXE B

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

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

#### Limites méthodologiques des études

Le critère des limites méthodologiques des études juge du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir les données 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 B-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 par 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 B-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> ✓ L'impact clinique des résultats est très grand</p> <p><b>Impact élevé</b> ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important.</p> <p><b>Impact modéré</b> ✓ L'impact clinique des résultats est modéré.</p> <p><b>Impact faible</b> ✓ 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> ✓ 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> ✓ 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> ✓ 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> ✓ 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 B-2 Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de recommandations pour la pratique**

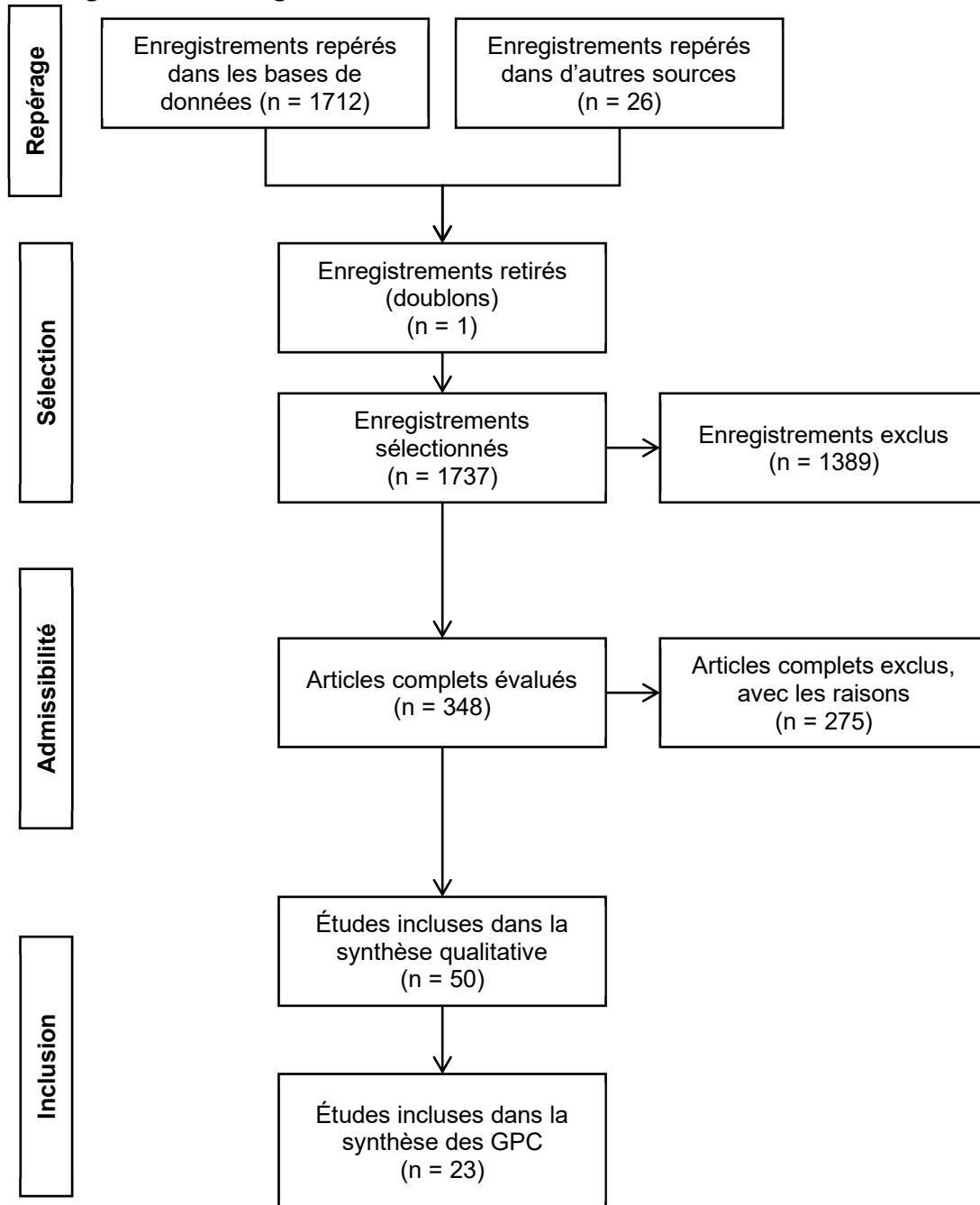
Dimensions d'évaluation	Type d'étude optimal		
	Approprié	Suffisamment approprié	Peu approprié
<b>Efficacité d'une intervention</b>	Revue systématique d'essais cliniques à répartition aléatoire avec ou sans méta-analyse	Essai contrôlé à pseudo-répartition aléatoire	Étude comparative sans témoins concomitants : 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
<b>Innocuité d'une intervention</b>	Revue systématique des études de cohortes ou des essais contrôlés	Série de cas	Étude de cas
	Étude de cohorte; étude cas/témoin; essai clinique à répartition aléatoire		
<b>Recommandations pour la pratique</b>	Revue systématique des guides de pratique	Guide de pratique dont les recommandations sont basées sur une synthèse narrative des données	Protocole de soin
	Guide de pratique dont les recommandations sont basées sur une synthèse systématique des données	Consensus d'experts et lignes directrices	Opinion d'experts



# ANNEXE C

## Sélection des publications

Figure C-1 Diagramme de flux



**Tableau C-1 Liste des études primaires incluses pour chacune des indications à l'étude**

Référence	Identification	Type d'étude
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>		
Bagge E, Geijer M, Tarkowski A. Intra-articular administration of polyclonal immunoglobulin G in rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled pilot study. <i>Scand J Rheumatol</i> 1996;25(3):174-6.	Bagge 1996	ECRA
Kanik KS, Yarboro CH, Naparstek Y, et al. Failure of low-dose intravenous immunoglobulin therapy to suppress disease activity in patients with treatment-refractory rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 1996;39(6):1027-9.	Kanik 1996	ECRA
Katz-Agranov N, Khattri S, Zandman-Goddard G. The role of intravenous immunoglobulins in the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Autoimmun Rev</i> 2015;14(8):651-8.	Katz-Agranov 2015	Revue systématique
<b>Arthrite juvénile idiopathique</b>		
Roifman CM. Use of intravenous immune globulin in the therapy of children with rheumatological diseases. <i>J Clin Immunol</i> 1995;15(6 Suppl):42S-51S.	Roifman 1995	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après
Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: A randomized placebo controlled trial. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. <i>J Rheumatol</i> 1994;21(12):2353-8.	Silverman 1994	ECRA
<b>Lupus érythémateux disséminé</b>		
Kamali S, Cefle A, Sayarlioglu M, et al. Experience with monthly, high-dose, intravenous immunoglobulin therapy in patients with different connective tissue diseases. <i>Rheumatol Int</i> 2005;25(3):211-4.	Kamali 2005	Étude de cohorte
Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin—Clinical and serologic response. <i>Lupus</i> 1999;8(9):705-12.	Levy 1999	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après
Nieto-Aristizabal I, Martinez T, Urbano MA, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: A single-center experience with 63 patients. <i>Lupus</i> 2019;28(13):1566-70.	Nieto-Aristizabal 2019	Étude de cohorte
Sakthiswary R et D'Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2014;93(16):e86.	Sakthiswary 2014	Revue systématique
Schroeder JO, Zeuner RA, Euler HH, Loffler H. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: Clinical and serological results of a pilot study. <i>J Rheumatol</i> 1996;23(1):71-5.	Schroeder 1996	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après
Sherer Y, Kuechler S, Jose Scali J, et al. Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: Analysis of 62 cases. <i>Isr Med Assoc J</i> 2008;10(1):55-7.	Sherer 2008	Étude de cohorte
Wenderfer SE et Thacker T. Intravenous immunoglobulin in the management of lupus nephritis. <i>Autoimmune Dis</i> 2012;2012:589359.	Wenderfer 2012	Revue systématique
Monova D et Monov S. Treatment of active lupus nephritis: Intravenous immunoglobulin G versus cyclophosphamide or azathioprine. <i>BANTAO Journal</i> 2006;4(2):13-7.	Monova 2006	Étude de cohorte
Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. <i>Lancet</i> 1999;354(9178):569-70.	Boletis 1999	ECRA

Référence	Identification	Type d'étude
<b>Lupus cutané</b>		
Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikipour M. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. <i>Semin Arthritis Rheum</i> 2020;50(1):95-127.	Fairley 2020	Revue systématique
Ky C, Swasdibutra B, Khademi S, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin monotherapy in patients with cutaneous lupus erythematosus: Results of proof-of-concept study. <i>Dermatol Reports</i> 2015;7(1):5804.	Ky 2015	Étude quasi-expérimentale non comparative avant-après
<b>Sclérose systémique diffuse ou limitée</b>		
Chaigne B, Rodeia S, Benmostefa N, et al. Corticosteroid-sparing benefit of intravenous immunoglobulin in systemic sclerosis-associated myopathy: A comparative study in 52 patients. <i>Autoimmun Rev</i> 2020;19(1):102431.	Chaigne 2020	Étude de cohorte
Nacci F, Righi A, Conforti ML, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: A pilot study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007;66(7):977-9.	Nacci 2007	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après
Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, et al. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. <i>J Rheumatol</i> 2015;42(2):236-42.	Poelman 2015	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après associée à une comparaison avec des groupes historiques
Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, et al. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2016;55(1):115-9.	Raja 2016	Étude de cohorte
Sanges S, Rivière S, Mekinian A, et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. <i>Autoimmun Rev</i> 2017;16(4):377-84.	Sanges 2017	Étude de cohorte
Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2013;31(2 Suppl 76):151-6.	Takehara 2013	ECRA
Levy Y, Amital H, Langevitz P, et al. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study. <i>Arthritis Rheum</i> 2004;50(3):1005-7.	Levy 2004	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après
<b>Syndrome de Sjögren</b>		
Birnbaum J, Duncan T, Owoyemi K, et al. Use of a novel high-resolution magnetic resonance neurography protocol to detect abnormal dorsal root Ganglia in Sjögren patients with neuropathic pain: Case series of 10 patients and review of the literature. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2014;93(3):121-34.	Birnbaum 2014	Étude de cohorte
Gheitasi H, Kostov B, Solans R, et al. How are we treating our systemic patients with primary Sjögren syndrome? Analysis of 1120 patients. <i>Int Immunopharmacol</i> 2015;27(2):194-9.	Gheitasi 2015	Étude de cohorte
Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. <i>J Neurol Sci</i> 2009;279(1-2):57-61.	Morozumi 2009	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après
Rist S, Sellam J, Hachulla E, et al. Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary	Rist 2011	Étude de cohorte

Référence	Identification	Type d'étude
Sjögren's syndrome: A national multicentric retrospective study. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 2011;63(9):1339-44.		
<b>Syndrome des antiphospholipides</b>		
Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2012;30(3):409-13.	Sciascia 2012	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après
<b>Granulomatose éosinophilique avec polyangéite</b>		
Koike H, Akiyama K, Saito T, Sobue G. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): A multicenter, double-blind trial. <i>J Neurol</i> 2015;262(3):752-9.	Koike 2015	ECRA avec série temporelle interrompue inadéquate
Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2004;92(1):80-7.	Tsurikisawa 2004	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après
<b>Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique</b>		
Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. <i>QJM</i> 2000;93(7):433-9.	Jayne 2000	ECRA
Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: Results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;58(1):308-17.	Martinez 2008	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après
Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. <i>Clin Exp Immunol</i> 1995;101(1):2-7.	Richter 1995	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après
Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020;1:CD003232.	Walters 2020	Revue systématique
<b>Maladie de Kawasaki</b>		
Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. <i>J Pediatr</i> 2008;153(6):833-8.	Burns 2008	ECRA
Chan H, Chi H, You H, et al. Indirect-comparison meta-analysis of treatment options for patients with refractory Kawasaki disease. <i>BMC Pediatr</i> 2019;19(1):158.	Chan 2019	Revue systématique
Crayne CB, Mitchell C, Beukelman T. Comparison of second-line therapy in IVIg-refractory Kawasaki disease: A systematic review. <i>Pediatr Rheumatol Online J</i> 2019;17(1):77.	Crayne 2019	Revue systématique
Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. Intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease. <i>Acta Paediatr Jpn</i> 1991;33(6):799-804.	Furusho 1991	ECRA
Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. <i>Acta Paediatr Jpn</i> 1991;33(6):805-10.	Harada 1991	ECRA
Mori M, Hara T, Kikuchi M, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: A phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. <i>Sci Rep</i> 2018;8(1):1994.	Mori 2018	ECRA
Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. <i>N Engl J Med</i> 1986;315(6):341-7.	Newburger 1986	ECRA
Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2003;4:CD004000.	Oates-Whitehead 2003	Revue systématique

Référence	Identification	Type d'étude
Onouchi Z, Yanagisawa M, Hirayama T, et al. Optimal dosage and differences in therapeutic efficacy of IGIV in Kawasaki disease. Acta Paediatr Jpn 1995;37(1):40-6.	Onouchi 1995	ECRA
Youn Y, Kim J, Hong YM, Sohn S. Infliximab as the first retreatment in patients with Kawasaki disease resistant to initial intravenous immunoglobulin. Pediatr Infect Dis J 2016;35(4):457-9.	Youn 2016	ECRA
Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. Lancet 1984;2(8411):1055-8.	Furusho 1984	ECRA
Nagashima M, Matsushima M, Matsuoka H, et al. High-dose gammaglobulin therapy for Kawasaki disease. J Pediatr 1987;110(5):710-2.	Nagashima 1987	ECRA
<b>Syndrome de vasculite urticarienne hypocomplémentémique</b>		
Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, et al. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. J Allergy Clin Immunol 2019;143(2):458-66.	Kolkhir 2019	Revue systématique
<b>Syndrome de Susac</b>		
Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R, et al. Susac syndrome: Clinical characteristics and treatment in 29 new cases. Eur J Neurol 2012;19(6):800-11.	Mateen 2012	Étude de cohorte
<b>Innocuité</b>		
Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Levy Y, et al. Long-term therapy with intravenous immunoglobulin is beneficial in patients with autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol 2012;42(2):247-55.	Zandman-Goddard 2012	Étude quasi-expérimentale comparative avant-après
<b>Mise à jour de la littérature pour les myosites</b>		
<b>Dermatomyosite</b>		
Wolstencroft PW, Chung L, Li S, et al. Factors associated with clinical remission of skin disease in dermatomyositis. JAMA Dermatol 2018;154(1):44-51.	Wolstencroft 2018	Étude de cohorte

**Tableau C-2 Liste des guides de pratique clinique inclus pour chacune des indications à l'étude**

Référence	Identification
<b>Général</b>	
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. 61 p.	Canada 2018
Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Second edition update. Londres, Angleterre : Department of Health; 2011. 45 p.	Royaume-Uni 2011
National Blood Authority. Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia (Version 3) [site Web]. Canberra, Australie : National Blood Authority; 2018.	Australie 2018
<b>Lupus érythémateux disséminé</b>	
Gordon C, Amisssah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. Rheumatology (Oxford) 2018;57(1):e1-e45.	Gordon 2018
Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019;78(6):736-45.	Fanouriakis 2019
Guideline Development Group – MHSSE. Clinical practice guideline on systemic lupus erythematosus. Madrid, Espagne : Ministry of Health, Social Services and Equality (MHSSE); 2016. 432 p.	Guideline Development Group – MHSSE 2016
Aringer M, Burkhart H, Burmester GR, et al. Current state of evidence on 'off-label' therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland – A consensus report. Lupus 2012;21(4):386-401.	Aringer 2012
Kuhn A, Aberer E, Bata-Csorgo Z, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31(3):389-404.	Kuhn 2017
<b>Sclérose systémique diffuse ou limitée</b>	
Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: Localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31(9):1401-24.	Knobler 2017
<b>Syndrôme de Sjögren</b>	
Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2017;56(10):1828.	Price 2017
Valim V, Trevisani VF, Pasoto SG, et al. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome. Rev Bras Reumatol 2015;55(5):446-57.	Valim 2015
Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis 2020;79(1):3-18.	Ramos-Casals 2020
<b>Granulomatose éosinophilique avec polyangéite</b>	
Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016;75(9):1583-94.	Yates 2016
<b>Maladie de Kawasaki</b>	
McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation 2017;135(17):e927-99.	McCordle 2017
De Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – The SHARE initiative. Rheumatology (Oxford) 2019;58(4):672-82.	De Graeff 2019

Référence	Identification
Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. Ital J Pediatr 2018;44(1):102.	Marchesi 2018
Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: Report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). Pediatr Int 2014;56(2):135-58.	Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease 2014
<b>Vasculite</b>	
Souza AW, Calich AL, Mariz HA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. Rev Bras Reumatol Engl Ed 2017;57(Suppl 2):484-96.	Souza 2017
<b>Général</b>	
Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol 2017;139(3S):S1-S46.	Perez 2017
Enk AH, Hadaschik EN, Eming R, 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.	Enk 2016
<b>Mise à jour de la littérature pour les myosites</b>	
De Souza FH, de Araujo DB, Vilela VS, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. Adv Rheumatol 2019;59(1):6.	De Souza 2019
Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, et al. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. Mod Rheumatol 2019;29(1):1-19.	Kohsaka 2019
Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. Ann Rheum Dis 2017;76(2):329-40.	Enders 2017

**Tableau C-3 Liste des documents exclus avec les raisons d'exclusion**

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Polyarthrite rhumatoïde	Becker, H., et al. (1989). "Immunomodulating therapy of rheumatoid arthritis by high-dose intravenous immunoglobulin." Klinische Wochenschrift 67(5): 286-290.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Polyarthrite rhumatoïde	Maksymowich, W. P., et al. (1996). "High dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in severe refractory rheumatoid arthritis: no evidence for efficacy." Clinical & Experimental Rheumatology 14(6): 657-660.	Devis inapproprié
Polyarthrite rhumatoïde	Muscat, C., et al. (1995). "Long term treatment of rheumatoid arthritis with high doses of intravenous immunoglobulins: effects on disease activity and serum cytokines." Annals of the Rheumatic Diseases 54(5): 382-385.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Polyarthrite rhumatoïde	Tumiati, B., et al. (1992). "High-dose immunoglobulin therapy as an immunomodulatory treatment of rheumatoid arthritis." Arthritis & Rheumatism 35(10): 1126-1133.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Arthrite juvénile idiopathique	Giannini, E. H., et al. (1996). "Intravenous immunoglobulin in the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a phase I/II study. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group." Journal of Rheumatology 23(5): 919-924.	Article complet inaccessible
Arthrite juvénile idiopathique	Kemper, A. R., et al. (2011). "Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)." Agency for Healthcare Research and Quality: 09.	Revue systématique trop ancienne

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Arthrite juvénile idiopathique	Kemper, A. R., et al. (2012). "Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis." <i>BMC Pediatrics</i> 12: 29	Type de document inadéquat
Arthrite juvénile idiopathique	Lehmann, H. W., et al. (2004). "Intravenous immunoglobulin treatment of four patients with juvenile polyarticular arthritis associated with persistent parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies." <i>Arthritis Research &amp; Therapy</i> 6(1): R1-R6.	Devis inapproprié
Arthrite juvénile idiopathique	Oppermann, J. and D. Mobius (1994). "Therapeutical and immunological effects of methylprednisolone pulse therapy in comparison with intravenous immunoglobulin. Treatment in patients with juvenile chronic arthritis." <i>Acta Universitatis Carolinae - Medica</i> 40(1-4): 117-121	Article complet inaccessible
Arthrite juvénile idiopathique	Prieur, A. M., et al. (1990). "High dose immunoglobulin therapy in severe juvenile chronic arthritis: long-term follow-up in 16 patients." <i>Clinical &amp; Experimental Rheumatology</i> 8(6): 603-608.	Devis inapproprié
Arthrite juvénile idiopathique	Rostropowicz-Denisiewicz, K. (1994). "Some remarks on management of juvenile chronic arthritis complicated by amyloidosis." <i>Acta Universitatis Carolinae - Medica</i> 40(1-4): 91-94.	Article complet inaccessible
Arthrite juvénile idiopathique	Silverman, E. D., et al. (1990). "Intravenous gamma globulin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis." <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 33(7): 1015-1022.	Devis inapproprié
Arthrite juvénile idiopathique	Uziel, Y., et al. (1996). "Intravenous immunoglobulin therapy in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a followup study." <i>Journal of Rheumatology</i> 23(5): 910-918.	Pas de comparateur
Maladie de Still	Arlet, J. B., et al. (2006). "Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature." <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 65(12): 1596-1601.	Type de document inadéquat
Maladie de Still	Efthimiou, P. and S. Georgy (2006). "Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease." <i>Seminars in Arthritis &amp; Rheumatism</i> 36(3):	Type de document inadéquat
Maladie de Still	Kim, H. A., et al. (2012). "Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease." <i>Rheumatology International</i> 32(5): 1291-1298.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Maladie de Still	Neel, A., et al. (2018). "Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review." <i>Critical Care (London, England)</i> 22(1): 88.	Pas de comparateur
Maladie de Still	Permal, S., et al. (1995). "[Treatment of Still disease in adults with intravenous immunoglobulins]." <i>Revue de Medecine Interne</i> 16(4): 250-254.	Devis inapproprié
Maladie de Still	Vignes, S., et al. (1998). "Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs." <i>Clinical &amp; Experimental Rheumatology</i> 16(3): 295-298.	Article complet inaccessible
Lupus érythémateux disséminé	Ballou, M. and A. Parke (1989). "The uses of intravenous immune globulin in collagen vascular disorders." <i>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</i> 84(4 Pt 2): 608-612.	Devis inapproprié
Lupus érythémateux disséminé	Borham, L. E. (2012). "Pharmacotherapy in systemic lupus erythematosus." <i>Current Rheumatology Reviews</i> 8(3): 166-179.	Type de document inadéquat
Lupus érythémateux	Breuer, G. S., et al. (2005). "Therapeutic options for refractory massive pleural effusion in systemic lupus	Devis inapproprié



Indication	Référence	Raison d'exclusion
disséminé	erythematosus: A case study and review of the literature." Seminars in Arthritis and Rheumatism 34(5): 744-749.	
Lupus érythémateux disséminé	Camara, I., et al. (2014). "Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a series of 52 patients from a single centre." Clinical & Experimental Rheumatology 32(1): 41-47.	Pas de comparateur
Lupus érythémateux disséminé	Diniz, J. C., et al. (2012). "Kawasaki disease and juvenile systemic lupus erythematosus." Lupus 21(1): 89-92.	Devis inapproprié
Lupus érythémateux disséminé	Francioni, C., et al. (1994). "Long-term i.v. Ig treatment in systemic lupus erythematosus." Clinical & Experimental Rheumatology 12(2): 163-168.	Article complet inaccessible
Lupus érythémateux disséminé	Galanopoulos, N., et al. (2017). "Lupus thrombocytopenia: pathogenesis and therapeutic implications." Mediterranean Journal of Rheumatology 28(1): 20-26.	Type de document inadéquat
Lupus érythémateux disséminé	Kim, J. M., et al. (2012). "Reactive hemophagocytic syndrome in adult Korean patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study and literature review." Journal of Rheumatology 39(1): 86-93.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Lupus érythémateux disséminé	Levy, Y., et al. (2000). "Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis." Seminars in Arthritis & Rheumatism 29(5): 321-327.	Devis inapproprié
Lupus érythémateux disséminé	Lin, C. Y., et al. (1989). "Improvement of histological and immunological change in steroid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high-dose intravenous gamma globulin." Nephron 53(4): 303-310.	Devis inapproprié
Lupus érythémateux disséminé	Madhok, R. and O. Wu (2009). "Systemic lupus erythematosus." Clinical Evidence 24: 24.	Revue systématique trop ancienne
Lupus érythémateux disséminé	Magro-Checa, C., et al. (2016). "Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives." Drugs 76(4): 459-483.	Type de document inadéquat
Lupus érythémateux disséminé	Man, B. L., et al. (2014). "Neuro-ophthalmologic manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review." International Journal of Rheumatic Diseases 17(5): 494-501.	Type de document inadéquat
Lupus érythémateux disséminé	Masoodi, I., et al. (2019). "Predictors of Mortality in Pulmonary Haemorrhage during SLE: A Single Centre Study Over Eleven Years." Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences 7(1): 92-96.	Devis inapproprié
Lupus érythémateux disséminé	Mok, C. C. (2006). "Therapeutic options for resistant lupus nephritis." Seminars in Arthritis & Rheumatism 36(2): 71-81.	Revue systématique trop ancienne
Lupus érythémateux disséminé	Muangchan, C., et al. (2015). "Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus." Arthritis care & research 67(9): 1237-1245.	Type de document inadéquat
Lupus érythémateux disséminé	Papo, T. (1999). "[Polyvalent intravenous immunoglobulins in systemic lupus]." Revue de Medecine Interne 20 Suppl 4: 414s-418s	Type de document inadéquat
Lupus érythémateux disséminé	Perricone, R., et al. (2008). "Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion." Rheumatology 47(5): 646-651.	Hors sujet
Lupus érythémateux	Sun, F., et al. (2018). "TMA secondary to SLE: rituximab improves overall but not renal survival." Clinical	Pas de comparateur

Indication	Référence	Raison d'exclusion
disséminé	Rheumatology 37(1): 213-218.	
Lupus érythémateux disséminé	Tang, Y. M., et al. (2007). "Spinal cord injury in patients with systemic lupus erythematosus: Clinical manifestations, imaging characteristics and treatment." <i>Neural Regeneration Research</i> 2(3): 179-182.	Devis inapproprié
Lupus érythémateux disséminé	Tarr, T., et al. (2015). "Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus." <i>Lupus</i> 24(8): 796-803.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Lupus érythémateux disséminé	Wallace, D. J. (2002). "Management of lupus erythematosus: recent insights." <i>Current Opinion in Rheumatology</i> 14(3): 212-219	Type de document inadéquat
Lupus érythémateux disséminé	Wan, S. A., et al. (2016). "Lupus pneumonitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus: Case series from a single institution." <i>Lupus</i> 25(13): 1485-1490.	Devis inapproprié
Lupus érythémateux disséminé	Zandman-Goddard, G., et al. (2005). "Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus." <i>Clinical Reviews in Allergy and Immunology</i> 29(3): 219-228.	Type de document inadéquat
Lupus érythémateux disséminé	Zandman-Goddard, G., et al. (2005). "Novel approaches to therapy for systemic lupus erythematosus: update 2005." <i>Expert Review of Clinical Immunology</i> 1(2): 223-238.	Type de document inadéquat
Lupus érythémateux disséminé	Zandman-Goddard, G. and Y. Shoenfeld (2003). "Novel Approaches to Therapy for SLE." <i>Clinical Reviews in Allergy &amp; Immunology</i> 25(1): 105-112.	Type de document inadéquat
Lupus cutané	Goodfield, M., et al. (2004). "Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE)." <i>Journal of Dermatological Treatment</i> 15(1): 46-50.	Devis inapproprié
Lupus cutané	Kuhn, A., et al. (2011). "Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II." <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 65(6): e195-213.	GPC de mauvaise qualité méthodologique
Lupus néonatal	Chunharas, A., et al. (2002). "Neonatal lupus erythematosus: Clinical manifestations and management." <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> 85(SUPPL. 4): S1302-S1308.	Devis inapproprié
Lupus néonatal	Fredi, M., et al. (2019). "First Report of the Italian Registry on Immune-Mediated Congenital Heart Block (Lu.Ne Registry)." <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> 6: 11.	Pas de comparateur
Lupus néonatal	Friedman, D. M., et al. (2010). "Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial." <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 62(4): 1138-1146.	Type de document inadéquat
Lupus néonatal	Routsias, J. G., et al. (2011). "Association of the idiotype:antiidiotype antibody ratio with the efficacy of intravenous immunoglobulin treatment for the prevention of recurrent autoimmune-associated congenital heart block." <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 63(9): 2783-2789.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Lupus néonatal	Van Der Laan-Baalbergen, N. E., et al. (2009). "Heart failure as presenting manifestation of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus." <i>Netherlands Journal of Medicine</i> 67(9): 295-301.	Devis inapproprié
Lupus néonatal	Yildirim, A., et al. (2013). "Neonatal congenital heart block." <i>Indian Pediatrics</i> 50(5): 483-488.	Type de document inadéquat
Lupus néonatal	Yu, Y., et al. (2016). "A 10-year retrospective study of neonatal lupus erythematosus in China." <i>Asian Pacific Journal of Allergy &amp; Immunology</i> 34(2): 174-178.	Aucun résultat clinique d'intérêt

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Scléroses systémiques diffuse ou limitée	George, R., et al. (2020). "Update on Management of Morphea (Localized Scleroderma) in Children." <i>Indian Dermatology Online Journal</i> 11(2): 135-145.	GPC de mauvaise qualité méthodologique
Scléroses systémiques diffuse ou limitée	Perkovic, D., et al. (2020). "Low dose intravenous immunoglobulin in addition to cyclophosphamide in systemic sclerosis : Single centre experience." <i>Wiener Klinische Wochenschrift</i> 25: 25.	Devis inapproprié
Scléroses systémiques diffuse ou limitée	Zandman-Goddard, G., et al. (2005). "New therapeutic strategies for systemic sclerosis--a critical analysis of the literature." <i>Clinical &amp; Developmental Immunology</i> 12(3): 165-173.	Type de document inadéquat
Scléroses systémiques diffuse ou limitée	Tandaipan Jaime, J. L., et al. (2019). "Use of intravenous immunoglobulin therapy in patients with systemic sclerosis: a Spanish multicenter experience." <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 78(856).	Type de document inadéquat
Syndrome de Sjögren	Flores-Chavez, A., et al. (2018). "Severe, life-threatening phenotype of primary Sjogren's syndrome: clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry)." <i>Clinical &amp; Experimental Rheumatology</i> 36 Suppl 112(3): 121-129.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Syndrome de Sjögren	Font, J., et al. (2003). "Pure sensory neuropathy in primary Sjogren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature." <i>Journal of Rheumatology</i> 30(7): 1552-1557.	Devis inapproprié
Syndrome de Sjögren	Pereira, P. R., et al. (2016). "Sjogren sensory neuronopathy (Sjogren Ganglionopathy) long-term outcome and treatment response in a series of 13 cases." <i>Medicine (United States)</i> 95(19).	Aucun résultat clinique d'intérêt
Syndrome de Sjögren	Seite, J. F., et al. (2011). "Intravenous immunoglobulin induces anergy statelike of auto-reactive B lymphocytes in Sjogren's syndrome." <i>Bulletin du Groupement International Pour la Recherche Scientifique en Stomatologie et Odontologie</i> 50(2): 16-17.	Devis inapproprié
Syndrome de Sjögren	Takahashi, Y., et al. (2003). "Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuronopathy with Sjogren's syndrome. IV immunoglobulin." <i>Neurology</i> 60(3): 503-505.	Devis inapproprié
Syndrome des antiphospholipides	Alijotas-Reig, J. (2013). "Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management." <i>Lupus</i> 22(1): 6-17.	Type de document inadéquat
Syndrome des antiphospholipides	Appenzeller, S., et al. (2011). "HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies." <i>Seminars in Arthritis &amp; Rheumatism</i> 41(3): 517-523.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Bletry, O., et al. (1992). "[Role of antiphospholipid antibodies in fetal loss]." <i>Presse Medicale</i> 21(38): 1813-1819.	Article complet inaccessible
Syndrome des antiphospholipides	Boura, P., et al. (2004). "Antiphospholipid syndrome in Greece: Clinical and immunological study and review of the literature." <i>Angiology</i> 55(4): 421-430.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Syndrome des antiphospholipides	Branch, D. W., et al. (2000). "A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group." <i>American Journal of Obstetrics &amp; Gynecology</i> 182(1 Pt 1): 122-127.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Brenner, B. (1996). "Clinical experience with Octagam, a solvent detergent (SD) virus inactivated intravenous gammaglobulin." <i>Clinical &amp; Experimental Rheumatology</i> 14	Article complet inaccessible

Indication	Référence	Raison d'exclusion
	Suppl 15: S115-119.	
Syndrome des antiphospholipides	Cartin-Ceba, R., et al. (2014). "Primary antiphospholipid syndrome-associated diffuse alveolar hemorrhage." <i>Arthritis care &amp; research</i> 66(2): 301-310.	Devis inapproprié
Syndrome des antiphospholipides	Chernyshov, V. P., et al. (2011). "Anti-idiotypic regulation of cofactor-independent antiphospholipid antibodies." <i>Central-European Journal of Immunology</i> 36(4): 220-225.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Clark, A. L., et al. (1999). "Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy." <i>Obstetrics &amp; Gynecology</i> 93(3): 437-441.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Coulam, C. B. and B. Acacio (2012). "Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births?" <i>American Journal of Reproductive Immunology</i> 67(4): 296-304.	Type de document inadéquat
Syndrome des antiphospholipides	Dendrinou, S., et al. (2009). "Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome."	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Diejomaoh, M. F., et al. (2002). "A favorable outcome of pregnancies in women with primary and secondary recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome." <i>Archives of Gynecology &amp; Obstetrics</i> 266(2): 61-66.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Duckitt, K. and A. Qureshi (2011). "Recurrent miscarriage." <i>Clinical Evidence</i> 01: 01.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Empson, M., et al. (2005). "Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (2): CD002859.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Ensom, M. H. and M. D. Stephenson (2011). "A two-center study on the pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin before and during pregnancy in healthy women with poor obstetrical histories." <i>Human Reproduction</i> 26(9): 2283-2288	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Heilmann, L., et al. (2008). "Pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies: report on a retrospective study." <i>Seminars in Thrombosis &amp; Hemostasis</i> 34(8): 794-802.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Jeremic, K., et al. (2005). "Comparison of two therapeutic protocols in patients with antiphospholipid antibodies and recurrent miscarriages." <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 62(6): 435-439.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Konova, E., et al. (2003). "Lymphocyte Populations in aPL Positive Pregnant Women Treated with Low Dose IVIg." <i>Clinical Application of Immunology</i> 2(2): 240-249.	Article complet inaccessible
Syndrome des antiphospholipides	Kwak, J. Y., et al. (1995). "Intravenous immunoglobulin infusion therapy in women with recurrent spontaneous abortions of immune etiologies." <i>Journal of Reproductive Immunology</i> 28(3): 175-188.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Lassere, M. and M. Empson (2004). "Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy--a systematic review of randomized therapeutic trials." <i>Thrombosis Research</i> 114(5-6): 419-426.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Linnemann, B. (2018). "Antiphospholipid syndrome - an update." <i>Vasa</i> 47(6): 451-464.	Type de document inadéquat

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Syndrome des antiphospholipides	Mahmoud, F., et al. (2004). "Effect of IgG therapy on lymphocyte subpopulations in the peripheral blood of Kuwaiti women experiencing recurrent pregnancy loss." <i>Gynecologic &amp; Obstetric Investigation</i> 58(2): 77-83.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Many, A., et al. (1992). "Treatment of patients with antiphospholipid antibodies during pregnancy." <i>American Journal of Reproductive Immunology</i> 28(3-4): 216-218.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Ruffatti, A., et al. (2015). "Apheresis in high risk antiphospholipid syndrome pregnancy and autoimmune congenital heart block." <i>Transfusion &amp; Apheresis Science</i> 53(3): 269-278.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Ruffatti, A., et al. (2016). "Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study." <i>Journal of Reproductive Immunology</i> 115: 14-19.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Ruffatti, A., et al. (2018). "Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study." <i>Thrombosis &amp; Haemostasis</i> 118(4): 639-646.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Scoble, T., et al. (2011). "Management of refractory antiphospholipid syndrome." <i>Autoimmunity Reviews</i> 10(11): 669-673.	Type de document inadéquat
Syndrome des antiphospholipides	Sher, G., et al. (1998). "The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G, in the management of antiphospholipid antibody-positive women undergoing in vitro fertilization." <i>American Journal of Reproductive Immunology</i> 40(2): 74-82.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Sher, G., et al. (1998). "A rational basis for the use of combined heparin/aspirin and IVIG immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies." <i>American Journal of Reproductive Immunology</i> 39(6): 391-394.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Sherer, Y., et al. (2000). "Intravenous immunoglobulin therapy of antiphospholipid syndrome." <i>Rheumatology</i> 39(4): 421-426.	Type de document inadéquat
Syndrome des antiphospholipides	Spinnato, J. A., et al. (1995). "Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy." <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 172(2 I): 690-694.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Tektonidou, M. G. (2018). "Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment." <i>Frontiers in Immunology</i> 9: 1181.	Type de document inadéquat
Syndrome des antiphospholipides	Tenti, S., et al. (2013). "Long-term treatment of antiphospholipid syndrome with intravenous immunoglobulin in addition to conventional therapy." <i>Clinical &amp; Experimental Rheumatology</i> 31(6): 877-882.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Triolo, G., et al. (2003). "Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies." <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 48(3): 728-731.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Valensise, H., et al. (1995). "Normal fetal growth in women with antiphospholipid syndrome treated with high-dose intravenous immunoglobulin (IVIg)." <i>Prenatal Diagnosis</i> 15(6): 509-517.	Hors sujet

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Syndrome des antiphospholipides	Vaquero, E., et al. (2001). "Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin." <i>American Journal of Reproductive Immunology</i> 45(3): 174-179.	Hors sujet
Syndrome des antiphospholipides	Xiao, J., et al. (2013). "Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome." <i>Experimental &amp; Therapeutic Medicine</i> 5(1): 287-291.	Hors sujet
Syndromes de chevauchement	Guo, F. and Y. B. Zhang (2019). "Clinical features and prognosis of patients with Guillain-Barre and acute transverse myelitis overlap syndrome."	Aucun résultat clinique d'intérêt
Syndromes de chevauchement	Hao, Y., et al. (2019). "Myelopathy associated with mixed connective tissue disease: clinical manifestation, diagnosis, treatment, and prognosis." <i>Neurological Sciences</i> 40(9): 1785-1797.	Type de document inadéquat
Artérite de Takayasu	Eleftheriou, D., et al. (2015). "Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom." <i>Arthritis Res Ther</i> 17: 36.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Granulomatose avec polyangéite	Alesaeidi, S., et al. (2020). "Current understanding and unknown aspects of the treatment of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): Opportunities for future studies." <i>Current Rheumatology Reviews</i> 31: 31.	Article complet inaccessible
Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique	Chan, T. M., et al. (1993). "Clinical significance of anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis: a longitudinal study comparing anti-endothelial cell antibodies and anti-neutrophil cytoplasm antibodies." <i>American Journal of Kidney Diseases</i> 22(3): 387-392.	Devis inapproprié
Granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et polyangéite microscopique	Crickx, E., et al. (2016). "Intravenous Immunoglobulin as an Immunomodulating Agent in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides: A French Nationwide Study of Ninety-Two Patients." <i>Arthritis &amp; Rheumatology</i> 68(3): 702-712.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	Danieli, M. G., et al. (2004). "Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome." <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 63(12): 1649-1654.	Comparateur inadéquat
Granulomatose avec polyangéite	Fortin, P. M., et al. (2013). "Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (1): CD007057.	Revue systématique trop ancienne
Granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et polyangéite microscopique	Gopaluni, S. and D. Jayne (2016). "Clinical Trials in Vasculitis." <i>Current Treatment Options in Rheumatology</i> 2(2): 161-177.	Type de document inadéquat
Granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et polyangéite microscopique	Guillevin, L. (2013). "Treatment of primary systemic necrotizing vasculitides: the role of biotherapies." <i>Clinical &amp; Experimental Nephrology</i> 17(5): 622-627.	Type de document inadéquat

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et polyangéite microscopique	Jayne, D. R., et al. (1991). "Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin." <i>Lancet</i> 337(8750): 1137-1139.	Hors sujet
Granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et polyangéite microscopique	Jayne, D. R. W. (1992). "Intravenous immunoglobulin in the therapy of systemic vasculitis." <i>Transfusion Science</i> 13(3): 317-324.	Hors sujet
Granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et polyangéite microscopique	Lee, R. W. and D. P. D'Cruz (2008). "Novel therapies for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis." <i>Drugs</i> 68(6): 747-770.	Revue systématique trop ancienne
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	Matsuda, T., et al. (2013). "Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy for peripheral neuropathy in the remission stage of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss syndrome)." <i>Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi</i> 36(4): 217-225.	Langue étrangère
Granulomatose avec polyangéite	Richter, C., et al. (1993). "Treatment of Wegener's granulomatosis with intravenous immunoglobulin." <i>Advances in Experimental Medicine &amp; Biology</i> 336: 487-489.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	Tsurikisawa, N., et al. (2017). "Longterm Prognosis of 121 Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Japan." <i>Journal of Rheumatology</i> 44(8): 1206-1215.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et polyangéite microscopique	Levy, Y., et al. (1999). "Serologic and clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune disease with intravenous immunoglobulin." <i>International Archives of Allergy &amp; Immunology</i> 119(3): 231-238.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et polyangéite microscopique	Levy, Y., et al. (2003). "Intravenous immunoglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis." <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 62(12): 1221-1223.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Maladie de Behçet	Cantarini, L., et al. (2016). "Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin treatment in refractory Behcet's disease with different organ involvement: A case series." <i>Israel Medical Association Journal</i> 18(3-4): 238-242.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Arj-ong, S., et al. (2003). "A cost-benefit analysis of intravenous immunoglobulin treatment in children with Kawasaki disease." <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> 86 Suppl 2: S179-188	Article complet inaccessible
Maladie de Kawasaki	April, M. M., et al. (1989). "Kawasaki disease and cervical adenopathy." <i>Archives of Otolaryngology -- Head &amp; Neck Surgery</i> 115(4): 512-514.	Hors sujet

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Maladie de Kawasaki	Barron, K. S., et al. (1990). "Treatment of Kawasaki syndrome: a comparison of two dosage regimens of intravenously administered immune globulin." <i>Journal of Pediatrics</i> 117(4): 638-644.	Comparateur inadéquat
Maladie de Kawasaki	Bhatnagar, S. K., et al. (2003). "Kawasaki disease in Oman--a clinical study." <i>Journal of Tropical Pediatrics</i> 49(6): 361-366.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Maladie de Kawasaki	Bressieux-Degueldre, S., et al. (2018). "[Kawasaki disease: an update]." <i>Revue Medicale Suisse</i> 14(594): 384-389.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Chantepie, A., et al. (2001). "[Cardiovascular complications of Kawasaki syndrome: results of a French multicenter study]." <i>Archives de Pédiatrie</i> 8(7): 713-719.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Chen, S., et al. (2016). "Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention : A Systematic Review and Meta-analysis." <i>JAMA Pediatrics</i> 170(12): 1156-1163.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Chiyonobu, T., et al. (2003). "Early intravenous gamma globulin retreatment for refractory Kawasaki disease." <i>Clinical Pediatrics</i> 42(3): 269-272.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Maladie de Kawasaki	de La Harpe, M., et al. (2019). "Thirty Years of Kawasaki Disease: A Single-Center Study at the University Hospital of Lausanne." <i>Frontiers in Pediatrics</i> 7: 11.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Dionne, A., et al. (2019). "Treatment intensification in patients with Kawasaki disease and coronary aneurysm at diagnosis." <i>Pediatrics</i> 143(6).	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Dominguez, S. R., et al. (2019). "Diagnostic and Treatment Trends in Children With Kawasaki Disease in the United States, 2006-2015." <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> 38(10): 1010-1014.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Downie, M. L., et al. (2017). "Factors associated with development of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease are similar for those treated promptly and those with delayed or no treatment." <i>International Journal of Cardiology</i> 236: 157-161.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Drucker, N. A., et al. (1994). "Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population." <i>Circulation</i> 89(1): 252-257.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Dunning, D. W., et al. (2002). "Long-term follow-up with stress echocardiograms of patients with Kawasaki's disease." <i>Cardiology</i> 97(1): 43-48.	Hors sujet
Maladie de Kawasaki	Durongpisitkul, K., et al. (1995). "The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: A meta- analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment." <i>Pediatrics</i> 96(6): 1057-1061.	Revue systématique trop ancienne
Maladie de Kawasaki	Engle, M. A., et al. (1989). "Clinical trial of single-dose intravenous gamma globulin in acute Kawasaki disease. Preliminary report." <i>American Journal of Diseases of Children</i> 143(11): 1300-1304.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Falcini, F., et al. (2002). "Kawasaki's disease in northern Italy: a multicenter retrospective study of 250 patients." <i>Clinical &amp; Experimental Rheumatology</i> 20(3): 421-426.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Fraison, J. B., et al. (2016). "Kawasaki disease in adults: Observations in France and literature review." <i>Autoimmunity Reviews</i> 15(3): 242-249.	Pas de comparateur



Indication	Référence	Raison d'exclusion
Maladie de Kawasaki	Garcia Rodriguez, F., et al. (2016). "Kawasaki disease at a pediatric hospital in Mexico." <i>Boletin Medico del Hospital Infantil de Mexico</i> 73(3): 166-173.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Garrido-Garcia, L. M., et al. (2018). "Giant coronary artery aneurysms complicating Kawasaki disease in Mexican children." <i>Cardiology in the Young</i> 28(3): 386-390.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Generini, S., et al. (1997). "Clinical and laboratory features and disease outcome of kawasaki disease: the analysis of our experience and literature review." <i>JCR: Journal of Clinical Rheumatology</i> 3(5): 241-247.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Glode, M. P., et al. (1989). "Effect of intravenous immune globulin on the coagulopathy of Kawasaki syndrome." <i>Journal of Pediatrics</i> 115(3): 469-473.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Maladie de Kawasaki	Gomard-Menesson, E., et al. (2010). "Kawasaki disease in adults: Report of 10 cases." <i>Medicine</i> 89(3): 149-158.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Grimaud, M., et al. (2020). "Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children." <i>Annals of Intensive Care</i> 10(1): 69.	Hors sujet
Maladie de Kawasaki	Guleria, S., et al. (2019). "Recurrent Kawasaki disease at a tertiary care center in Chandigarh, North West India: 24 years of clinical experience." <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> 22(7): 1183-1187.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Gupta, A. and S. Singh (2012). "Kawasaki disease - A preventable cause of cardiac morbidity." <i>Indian Journal of Rheumatology</i> 7(1 SUPPL.): 87-91.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Gupta, M., et al. (2001). "Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment." <i>Journal of Clinical Immunology</i> 21(3): 193-199.	Comparateur inapproprié
Maladie de Kawasaki	Han, R. K., et al. (2000). "Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease." <i>Archives of Pediatrics &amp; Adolescent Medicine</i> 154(7): 694-699.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Hashimoto, I., et al. (2017). "Evaluation of longitudinal and radial left ventricular functions on 2-D and 3-D echocardiography before and after intravenous immunoglobulin in acute Kawasaki disease." <i>Pediatrics International</i> 59(12): 1229-1235.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Hashino, K., et al. (2001). "Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy." <i>Pediatrics International</i> 43(3): 211-217.	Hors sujet
Maladie de Kawasaki	Hirao, J. I., et al. (1996). "Serial examinations of laboratory data from liver function-impaired patients with Kawasaki disease during acute phase - Effects of high dose intravenous gamma-globulin therapy." <i>Dokkyo Journal of Medical Sciences</i> 23(1): 13-18.	Article complet inaccessible
Maladie de Kawasaki	Ho, C. L., et al. (2015). "Early Immunoglobulin Therapy and Outcomes in Kawasaki Disease: A Nationwide Cohort Study." <i>Medicine</i> 94(39): e1544.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Holve, T. J., et al. (2014). "Long-term cardiovascular outcomes in survivors of Kawasaki disease." <i>Pediatrics</i> 133(2): e305-311.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Iwashima, S., et al. (2007). "Ulinastatin therapy in kawasaki disease." <i>Clinical Drug Investigation</i> 27(10): 691-696.	Comparateur inadéquat

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Maladie de Kawasaki	Jamieson, N. and D. Singh-Grewal (2013). "Kawasaki Disease: A Clinician's Update." <i>International Journal of Pediatrics</i> 2013: 645391.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Jibiki, T., et al. (2011). "Intravenous immune globulin plus corticosteroids in refractory Kawasaki disease." <i>Pediatrics International</i> 53(5): 729-735.	Comparateur inadéquat
Maladie de Kawasaki	Kaneko, K., et al. (2010). "Immunoglobulin preparations affect hyponatremia in Kawasaki disease." <i>European Journal of Pediatrics</i> 169(8): 957-960.	Comparateur inadéquat
Maladie de Kawasaki	Kao, C. H., et al. (1994). "Equilibrium multigated blood pool ventriculography to evaluate the effects of high-dose gamma-globulin treatment for left ventricular functions in Kawasaki disease." <i>Clinical Nuclear Medicine</i> 19(8): 723-726.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Kao, C. H., et al. (1995). "Labeled WBC cardiac imaging and two-dimensional echocardiography to evaluate high-dose gamma globulin treatment in Kawasaki disease." <i>Clinical Nuclear Medicine</i> 20(9): 813-816.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Kemmotsu, Y., et al. (2011). "Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease." <i>Pediatric Rheumatology Online Journal</i> 9: 28.	Pas de comparateur
Maladie de Kawasaki	Kim, H. J., et al. (2016). "Clinical outcome of patients with refractory Kawasaki disease based on treatment modalities." <i>Korean Journal of Pediatrics</i> 59(8): 328-334.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Kitano, N., et al. (2014). "Epidemiologic features and prognostic factors of coronary artery lesions associated with Kawasaki disease based on a 13-year cohort of consecutive cases identified by complete enumeration surveys in Wakayama, Japan." <i>Journal of Epidemiology</i> 24(5): 427-434.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Klassen, T. P., et al. (1993). "Economic evaluation of intravenous immune globulin therapy for Kawasaki syndrome." <i>Journal of Pediatrics</i> 122(4): 538-542.	Hors sujet
Maladie de Kawasaki	Kobayashi, T., et al. (2013). "Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease." <i>Journal of Pediatrics</i> 163(2): 521-526	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Koteda, Y., et al. (2009). "Impact of intravenous immunoglobulin infusion on longitudinal left ventricular performance in patients with acute Kawasaki disease of usual course." <i>Journal of Cardiology</i> 54(1): 45-51.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Lebranchu, Y. (1989). "[Kawasaki disease. Treatment with intravenous gammaglobulins]." <i>Presse Medicale</i> 18(23): 1147-1150.	Article complet inaccessible
Maladie de Kawasaki	Lee, K. Y., et al. (2004). "Epidemiologic study of Kawasaki disease at a single hospital in Daejeon, Korea (1987 through 2000)." <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> 23(1): 52-55.	Pas de comparateur
Maladie de Kawasaki	Lee, K. Y., et al. (2005). "Arthritis in Kawasaki disease after responding to intravenous immunoglobulin treatment." <i>European Journal of Pediatrics</i> 164(7): 451-452.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Lei, W. T., et al. (2018). "The risk of hospitalization for respiratory tract infection (RTI) in children who are treated with high-dose IVIG in Kawasaki Disease: a nationwide population-based matched cohort study." <i>PeerJ</i> 6: e4539.	Pas de comparateur

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Maladie de Kawasaki	Lin, M. T., et al. (2015). "Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous gamma-immunoglobulin therapy." <i>Archives of Disease in Childhood</i> 100(6): 542-547.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Liu, Y. C., et al. (2018). "State-of-the-art acute phase management of Kawasaki disease after 2017 scientific statement from the American Heart Association." <i>Pediatrics &amp; Neonatology</i> 59(6): 543-552.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Luca, N. J. and R. S. Yeung (2012). "Epidemiology and management of Kawasaki disease." <i>Drugs</i> 72(8): 1029-1038.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Maccora, I., et al. (2020). "Long-term follow-up of coronary artery lesions in children in Kawasaki syndrome." <i>European Journal of Pediatrics</i> 15: 15.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Moran, A. M., et al. (2000). "Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease: rapid response to gamma-globulin." <i>American Heart Journal</i> 139(2 Pt 1): 217-223.	Pas de comparateur
Maladie de Kawasaki	Mori, M., et al. (2004). "Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin." <i>Modern Rheumatology</i> 14(1): 43-47.	Pas de comparateur
Maladie de Kawasaki	Mori, M., et al. (2004). "Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease." <i>Modern Rheumatology</i> 14(5): 361-366.	Pas de comparateur
Maladie de Kawasaki	Morikawa, Y., et al. (2000). "Coronary risks after high-dose gamma-globulin in children with Kawasaki disease." <i>Pediatrics International</i> 42(5): 464-469.	Comparateur inadéquat
Maladie de Kawasaki	Morikawa, Y., et al. (2000). "Coronary risks after high-dose gamma-globulin in children with Kawasaki disease." <i>Pediatrics International</i> 42(5): 464-469.	Comparateur inadéquat
Maladie de Kawasaki	Nakamura, Y. and H. Yanagawa (1996). "A case-control study of recurrent Kawasaki disease using the database of the nationwide surveys in Japan." <i>European Journal of Pediatrics</i> 155(4): 303-307.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Newburger, J. W., et al. (1989). "Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome. Effect of intravenous gamma-globulin." <i>Circulation</i> 79(6): 1237-1246.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Newburger, J. W. (2017). "Kawasaki disease: Medical therapies." <i>Congenital Heart Disease</i> 12(5): 641-643.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Newburger, J. W., et al. (1991). "A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome." <i>New England Journal of Medicine</i> 324(23): 1633-1639.	Comparateur inadéquat
Maladie de Kawasaki	Nguyen, E., et al. (2020). "Intravenous Immunoglobulin Infusion Reactions in Kawasaki Disease Patients Who Undergo Sedation." <i>The Journal of Pediatric Pharmacology &amp; Therapeutics</i> 25(3): 251-255.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Nishikawa, M., et al. (2003). "Safety from thromboembolism using intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease: Study of whole-blood viscosity." <i>Pediatrics International</i> 45(2): 156-158.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Maladie de Kawasaki	Nolan, B. E., et al. (2018). "High-dose intravenous immunoglobulin is strongly associated with hemolytic anemia in patients with Kawasaki disease." <i>Transfusion</i> 58(11): 2564-2571.	Devis inapproprié

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Maladie de Kawasaki	Nomura, Y., et al. (2002). "Patients diagnosed with Kawasaki disease before the fifth day of illness have a higher risk of coronary artery aneurysm." <i>Pediatrics International</i> 44(4): 353-357.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Maladie de Kawasaki	Nomura, Y., et al. (1993). "Estimation of myocardial damage in Kawasaki disease using antimyosin antibody." <i>Acta Paediatrica Japonica</i> 35(5): 412-417.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Maladie de Kawasaki	Ogata, S., et al. (2009). "The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy." <i>Journal of Cardiology</i> 53(1): 15-19.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Ogata, S., et al. (2012). "Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial." <i>Pediatrics</i> 129(1): e17-23.	Comparateur inadéquat
Maladie de Kawasaki	Patel, R. M. and S. T. Shulman (2015). "Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options." <i>Journal of Clinical Pharmacy &amp; Therapeutics</i> 40(6): 620-625.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Phuong, L. K., et al. (2018). "Treatment Options for Resistant Kawasaki Disease." <i>Paediatric Drugs</i> 20(1): 59-80.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Pouletty, M., et al. (2020). "Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort." <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 79(8): 999-1006.	Hors sujet
Maladie de Kawasaki	Qin, L., et al. (2005). "Reevaluation of the efficacy of intravenous gammaglobulin in the prevention and treatment of coronary artery lesion in Kawasaki disease." <i>Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences</i> 25(3): 348-350, 370.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Rigante, D., et al. (2010). "Responsiveness to intravenous immunoglobulins and occurrence of coronary artery abnormalities in a single-center cohort of Italian patients with Kawasaki syndrome." <i>Rheumatology International</i> 30(6): 841-846.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Roberts, S. C., et al. (2019). "The Kawasaki Disease Comparative Effectiveness (KIDCARE) trial: A phase III, randomized trial of second intravenous immunoglobulin versus infliximab for resistant Kawasaki disease." <i>Contemporary Clinical Trials</i> 79: 98-103.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Rosenfeld, E. A., et al. (1995). "Kawasaki disease in infants less than one year of age." <i>Journal of Pediatrics</i> 126(4): 524-529.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Rowley, A. H., et al. (1988). "Prevention of giant coronary artery aneurysms in Kawasaki disease by intravenous gamma globulin therapy." <i>Journal of Pediatrics</i> 113(2): 290-294.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Saguil, A., et al. (2015). "Diagnosis and management of kawasaki disease." <i>American Family Physician</i> 91(6): 365-371	GPC de mauvaise qualité méthodologique
Maladie de Kawasaki	Sakata, K., et al. (2007). "A randomized prospective study on the use of 2 g-IVIG or 1 g-IVIG as therapy for Kawasaki disease." <i>European Journal of Pediatrics</i> 166(6): 565-571.	Comparateur inadéquat
Maladie de Kawasaki	Sato, N., et al. (1999). "Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: assessment of clinical aspects and cost effectiveness." <i>Pediatrics International</i> 41(1): 1-7.	Devis inapproprié

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Maladie de Kawasaki	Shiozawa, Y., et al. (2018). "Effect of i.v. immunoglobulin in the first 4 days of illness in Kawasaki disease." <i>Pediatrics International</i> 60(4): 334-341.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Shiraishi, H., et al. (2007). "Intravenous immunoglobulin 1 g/kg as the initial treatment for Kawasaki disease." <i>World Journal of Pediatrics</i> 3(3):	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Shulman, S. T. (2017). "Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Kawasaki Disease." <i>Pediatric Annals</i> 46(1): e25-e28.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Son, M. B., et al. (2011). "Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study." <i>Journal of Pediatrics</i> 158(4): 644-649.e641.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Son, M. B. F. and J. W. Newburger (2018). "Kawasaki disease." <i>Pediatrics in Review</i> 39(2): 78-90.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Sudo, D., et al. (2020). "Recurrent Kawasaki disease and cardiac complications: nationwide surveys in Japan." <i>Archives of Disease in Childhood</i> 27: 27.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Sudo, D., et al. (2010). "Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: the 19th nationwide survey." <i>Pediatrics International</i> 52(5): 790-794.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Sundel, R. P., et al. (1993). "Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease." <i>Journal of Pediatrics</i> 123(4): 657-659.	Pas de comparateur
Maladie de Kawasaki	Terai, M. and S. T. Shulman (1997). "Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose." <i>Journal of Pediatrics</i> 131(6): 888-893.	Revue systématique trop ancienne
Maladie de Kawasaki	Tizard, E. J., et al. (1991). "Clinical aspects of 100 patients with Kawasaki disease." <i>Archives of Disease in Childhood</i> 66(2): 185-188.	Pas de comparateur
Maladie de Kawasaki	Toubiana, J., et al. (2020). "Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study." <i>BMJ</i> 369: m2094.	Hors sujet
Maladie de Kawasaki	Van Anh, K. Y., et al. (2020). "Hemolysis From Intravenous Immunoglobulin in Obese Patients With Kawasaki Disease." <i>Frontiers in Pediatrics</i> 8: 146.	Pas de comparateur
Maladie de Kawasaki	Weng, K. P., et al. (2012). "Clinical relevance of the risk factors for coronary artery lesions in Kawasaki disease." <i>Kaohsiung Journal of Medical Sciences</i> 28(1): 23-29.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Weng, K. P., et al. (2011). "Recent advances in the treatment of Kawasaki disease." <i>Journal of the Chinese Medical Association: JCMA</i> 74(11): 481-484.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Xue, L. J., et al. (2017). "Effect and Safety of TNF Inhibitors in Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease: a Meta-analysis." <i>Clinical Reviews in Allergy &amp; Immunology</i> 52(3): 389-400.	Hors sujet
Maladie de Kawasaki	Yanagawa, H., et al. (1997). "Use of intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae." <i>Pediatric Cardiology</i> 18(1): 19-23.	Devis inapproprié
Maladie de Kawasaki	Yang, X., et al. (2015). "A meta-analysis of re-treatment for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease." <i>Cardiology in the Young</i> 25(6): 1182-1190.	Revue systématique trop ancienne

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Maladie de Kawasaki	Yeo, J. S. and J. W. Choi (2010). "Effectiveness of Medium-Dose Intravenous Immunoglobulin (1 g/kg) in the Treatment of Kawasaki Disease." <i>Sunhwangi</i> 40(2): 81-85.	Comparateur inadéquat
Maladie de Kawasaki	Zhu, B. H., et al. (2012). "A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease." <i>European Journal of Pediatrics</i> 171(3): 571-578.	Revue systématique trop ancienne
Maladie de Kawasaki	Zhu, F. H. and J. Y. Ang (2016). "The Clinical Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: a Review and Update." <i>Current Infectious Disease Reports</i> 18(10): 32.	GPC de mauvaise qualité méthodologique
Maladie de Kawasaki	Barrios Tascon, A., et al. (2018). "National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease." <i>Anales de Pediatría</i> 89(3): 188.e181-188.e122.	GPC de mauvaise qualité méthodologique
Maladie de Kawasaki	Bayers, S., et al. (2013). "Kawasaki disease: part II. Complications and treatment." <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 69(4): 513.e511-518; quiz 521-512.	GPC de mauvaise qualité méthodologique
Maladie de Kawasaki	Dietz, S. M., et al. (2017). "Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review." <i>European Journal of Pediatrics</i> 176(8): 995-1009.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Dominguez, S. R. and M. S. Anderson (2013). "Advances in the treatment of Kawasaki disease." <i>Current Opinion in Pediatrics</i> 25(1): 103-109.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Anonymous (2012). "Treat acute Kawasaki disease with aspirin plus intravenous immunoglobulin to improve coronary outcomes." <i>Drugs and Therapy Perspectives</i> 28(10): 16-18.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Eleftheriou, D., et al. (2014). "Management of Kawasaki disease." <i>Archives of Disease in Childhood</i> 99(1): 74-83.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Almeida, R. G., et al. (2010). "Profile of Kawasaki disease in children referred to two pediatric rheumatology services in Rio de Janeiro, Brazil." <i>Revista Brasileira de Reumatologia</i> 50(5): 529-538.	Langue étrangère
Maladie de Kawasaki	Collison, J. (2019). "IVIG and ciclosporin for Kawasaki disease." <i>Nature Reviews Rheumatology</i> 15(5): 250.	Type de document inadéquat
Maladie de Kawasaki	Tulloh, R. M. R., et al. (2019). "Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015." <i>Archives of Disease in Childhood</i> 104(7): 640-646.	Devis inapproprié
Syndrome de Susac	Maillart, E., et al. (2009). "Susac syndrome: Study of five cases. [French]." <i>Revue Neurologique</i> 165(6-7): 575-582.	Devis inapproprié
Syndrome de Susac	Susac, J. O., et al. (2007). "Susac's syndrome: 1975-2005 microangiopathy/autoimmune endotheliopathy." <i>Journal of the Neurological Sciences</i> 257(1-2): 270-272.	Type de document inadéquat
Syndrome de Susac	Vodopivec, I. and S. Prasad (2016). "Treatment of Susac Syndrome." <i>Current Treatment Options in Neurology</i> 18(1): 1-8.	Type de document inadéquat
Innocuité	Kareva, L., et al. (2018). "Adverse reactions to intravenous immunoglobulins-our experience." <i>Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences</i> 6(12): 2359-2362.	Pas de comparateur
Général	Chung, S. A. and P. Seo (2009). "Advances in the use of biologic agents for the treatment of systemic vasculitis." <i>Current Opinion in Rheumatology</i> 21(1): 3-9.	Type de document inadéquat
Général	Feldstein, L. R., et al. (2020). "Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents." <i>New England Journal of Medicine</i> 29: 29.	Hors sujet

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Général	Jayne, D. R. and C. M. Lockwood (1993). "Pooled intravenous immunoglobulin in the management of systemic vasculitis." <i>Advances in Experimental Medicine &amp; Biology</i> 336: 469-472.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Général	Jayne, D. R. and C. M. Lockwood (1996). "Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis." <i>British Journal of Rheumatology</i> 35(11): 1150-1153.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Général	Barron, K. S., et al. (1992). "Intravenous immunoglobulin therapy: magic or black magic." <i>Journal of Rheumatology - Supplement</i> 33: 94-97.	Type de document inadéquat
Général	Berkman, S. A., et al. (1990). "Clinical uses of intravenous immunoglobulins." <i>Annals of Internal Medicine</i> 112(4): 278-292.	Hors sujet
Général	Braunstein, I. and V. Werth (2013). "Treatment of dermatologic connective tissue disease and autoimmune blistering disorders in pregnancy." <i>Dermatologic Therapy</i> 26(4): 354-363.	Hors sujet
Général	Buda, P., et al. (2018). "The influence of various therapeutic regimens on early clinical and laboratory response and outcome of children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis." <i>Archives of Medical Science</i> 14(1): 138-150.	Hors sujet
Général	Carmona, F. (2014). "Gammaglobulins in critical care." <i>Medicina (Brazil)</i> 47(1): 10-15.	Type de document inadéquat
Général	Dourmishev, L. A., et al. (2018). "Intravenous immunoglobulins for treatment of connective tissue diseases in dermatology." <i>Wiener Medizinische Wochenschrift</i> 168(9-10): 213-217.	Type de document inadéquat
Général	Gelfand, E. W. (1989). "The use of intravenous immune globulin in collagen vascular disorders: a potentially new modality of therapy." <i>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</i> 84(4 Pt 2): 613-615; discussion 615-616.	Devis inapproprié
Général	Gelfand, E. W. (1989). "Intervention in autoimmune disorders: Creation of a niche for intravenous gamma-globulin therapy." <i>Clinical Immunology and Immunopathology</i> 53(2 II): S1-S6.	Type de document inadéquat
Général	Gurcan, H. M. and A. R. Ahmed (2007). "Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders." <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 41(5): 812-823.	Type de document inadéquat
Général	Kornor, H., et al. (2008). "Immunomodulatory Treatments with Intravenous Immunoglobulin." Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries.	Langue étrangère
Général	Lidar, M., et al. (2018). "Intravenous immunoglobulins for rheumatic disorders and thromboembolic events-a case series and review of the literature." <i>Immunologic Research</i> 66(6): 668-674.	Devis inapproprié
Général	Matteson, E. L. (1997). "Recent clinical trials in the rheumatic diseases." <i>Current Opinion in Rheumatology</i> 9(2): 95-101.	Type de document inadéquat
Général	Mulhearn, B. and I. N. Bruce (2015). "Indications for IVIG in rheumatic diseases." <i>Rheumatology</i> 54(3): 383-391.	Type de document inadéquat
Général	Navarro, R. P., et al. (2012). "Considerations for the optimal use of immunoglobulin." <i>American Journal of Managed Care</i> 18(4 Suppl): S67-78.	Type de document inadéquat

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Général	Wang, J., et al. (2015). "Intravenous immunoglobulin in critically ill adults: When and what is the evidence?" <i>Journal of Critical Care</i> 30(3): 652.e659-616.	Type de document inadéquat
Général	Zhang, W., et al. (2018). "Severe thrombocytopenia in connective tissue diseases: a single-center review of 131 cases." <i>Clinical Rheumatology</i> 37(12): 3337-3344.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Général	Zuber, Z., et al. (2014). "The use of intravenous immunoglobulin in pediatric rheumatology." <i>Reumatologia</i> 52(3): 160-165.	Type de document inadéquat
Général	Dourmishev, L. A., et al. (2018). "Intravenous immunoglobulins for treatment of connective tissue diseases in dermatology." <i>Wiener Medizinische Wochenschrift</i> 168(9-10): 213-217.	Type de document inadéquat
Général	Vacchi, C., et al. (2017). "Cost analysis related to subcutaneous immunoglobulins in patients with inflammatory myopathies and immune-mediated chronic neuropathies. results of an open label study." <i>Annals of the Rheumatic Diseases Conference: annual European congress of rheumatology, EULAR. 2017. Spain</i> 76(Supplement 2): 1267.	Type de document inadéquat
Général	Tufan, F., et al. (2007). "Safety of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic autoimmune diseases." <i>Clinical Rheumatology</i> 26(11): 1913-1915.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Mise à jour de la littérature pour les myosites		
Dermatomyosite	Aggarwal, R., et al. (2017). "Evaluating efficacy and safety of a 10% intravenous immunoglobulin solution in patients with dermatomyositis (proderm study)-design of a phase III study." <i>Muscle &amp; nerve</i> 56.	Type de document inadéquat
Dermatomyosite	Aggarwal, R., et al. (2017). "Evaluating efficacy and safety of a 10% intravenous immunoglobulin solution in patients with dermatomyositis (proderm study)-design of a phase III study." <i>Muscle &amp; nerve</i> 56.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Dermatomyosite	Callander, J., et al. (2018). "Treatment of clinically amyopathic dermatomyositis in adults: a systematic review." <i>British Journal of Dermatology</i> 179(6): 1248-1255.	Devis inapproprié
Dermatomyosite	Galimberti, F., et al. (2018). "Intravenous immunoglobulin is an effective treatment for refractory cutaneous dermatomyositis." <i>Clinical &amp; Experimental Dermatology</i> 43(8): 906-912.	Pas de comparateur
Dermatomyosite	Hinze, C. H., et al. (2018). "Current management of juvenile dermatomyositis in Germany and Austria: an online survey of pediatric rheumatologists and pediatric neurologists." <i>Pediatric Rheumatology Online Journal</i> 16(1): 38.	Devis inapproprié
Dermatomyosite	Huber, A. M., et al. (2017). "Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Clinical Treatment Plans for Juvenile Dermatomyositis with Persistent Skin Rash." <i>Journal of Rheumatology</i> 44(1): 110-116.	Type de document inadéquat
Dermatomyosite	Knight, T., et al. (2017). "Medical resource utilization in dermatomyositis/polymyositis patients treated with repository corticotropin injection, intravenous immunoglobulin, and/or rituximab." <i>Clinicoeconomics &amp; Outcomes Research</i> 9: 271-279.	Devis inapproprié
Dermatomyosite	Wu, J. Q., et al. (2020). "Juvenile dermatomyositis: advances in clinical presentation, myositis-specific antibodies and treatment." <i>World Journal of Pediatrics</i> 16(1): 31-43.	Type de document inadéquat



Indication	Référence	Raison d'exclusion
Dermatomyosite	Zerdes, I., et al. (2017). "How can we effectively address the paraneoplastic dermatomyositis: Diagnosis, risk factors and treatment options." Journal of B.U.ON. 22(4): 1073-1080.	Type de document inadéquat
Dermatomyosite	Zhong, Z., et al. (2017). "Pregnancy in polymyositis or dermatomyositis: retrospective results from a tertiary centre in China." Rheumatology 56(8): 1272-1275.	Hors sujet
Dermatomyosite	Zerdes, I., et al. (2017). "How can we effectively address the paraneoplastic dermatomyositis: Diagnosis, risk factors and treatment options." Journal of B.U.On. 22(4): 1073-1080.	Devis inapproprié
Dermatomyosite	Kobayashi I, Akioka S, Kobayashi N, Iwata N, Takezaki S, Nakaseko H, et al. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update. Mod Rheumatol 2020;30(3):411-23.	GPC de mauvaise qualité méthodologique
Myosite nécrosante	de Souza, J. M., et al. (2019). "Intravenous human immunoglobulin and/or methylprednisolone pulse therapies as a possible treat-to-target strategy in immune-mediated necrotizing myopathies." Rheumatology International 39(7): 1201-1212.	Devis inapproprié
Myosites	Anh-Tu Hoa, S. and M. Hudson (2017). "Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies." Seminars in Arthritis & Rheumatism 46(4): 488-508.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Myosites	Cherin, P., et al. (2020). "Recovering autonomy is a key advantage of home-based immunoglobulin therapy in patients with myositis: A qualitative research study." Medicine 99(7): e19012.	Hors sujet
Myosites	Ohad, M., et al. (2020). "Intravenous Immunoglobulin for Inflammatory Myositis: Experience in a Tertiary Medical Center." JCR: Journal of Clinical Rheumatology 04: 04.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Myosites	Serramontmany, E., et al. (2018). "Level of evidence and degree of recommendation of intravenous immunoglobulin in auto-immune neurological diseases." European Journal of Hospital Pharmacy 25 (Supplement 1): A103.	Type de document inadéquat
Myosites	Pul, R. and M. Stangel (2008). "Using immunoglobulins in muscular disease treatment." Expert Opinion on Biological Therapy 8(8): 1143-1150.	Type de document inadéquat

# ANNEXE D

## Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Tableau D-1 Qualité méthodologique des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) selon la grille CASP-ECRA

Questions		Kanik 1996 (ECRA)		Takehara 2013 (ECRA)		Bagge 1996 (ECRA)		Boletis 1999 (ECRA)		Silverman 1994 (ECRA)	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0,5	0	0,5	0,5	1	1	1	1	0,5	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0,5	1	0,5	1	1	1	0	0	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0,5
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	1	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	0,5	0	1	1	0,5	0	0,5	0	0,5	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0,5
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	0	0,5	0	0	0	0	0	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Autorisations éthiques et déclaration des conflits d'intérêts		Aucune information		Autorisations éthiques mais absence d'information sur les conflits d'intérêt		Autorisations éthiques mais financement pharmaceutique	
<b>Total de oui (questions 1 à 11)</b>		<b>6,5</b>	<b>5,5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>5,5</b>	<b>5</b>	<b>5,5</b>	<b>5,5</b>	<b>7</b>	<b>8</b>

Questions		Jayne 2000 (ECRA)		Koike 2015 (ECRA)		Newburger 1986 (ECRA)		Furusho 1984 (ECRA)		Nagashima 1987 (ECRA)	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0,5	1	1	1	1	1	0,5	0	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	0	1	1	1	0,5	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	0,5	0	0	1	1	0	0	0	0
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	0,5	0	0	0	1	0	0,5	0	1
<b>Considération éthique et conflits d'intérêts</b>		Considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts		Autorisations éthiques mais financement pharmaceutique		Peu d'information sur la considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts		Peu d'information sur la considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts		Peu d'information sur la considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts	
<b>Total de oui (questions 1 à 11)</b>		<b>8,5</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>6,5</b>	<b>4,5</b>	<b>6</b>	<b>8</b>

Questions		Furusho 1991 (ECRA)		Harada 1991 (ECRA)		Onouchi 1995 (ECRA)		Burns 2008 (ECRA)		Mori 2018 (ECRA)	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	0,5	1	0,5	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0,5	0	0,5	0	1	1	0,5	0,5	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	0,5	1	0,5	0	0,5
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	0	1	0	0,5	1	1	0	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	0,5	1	0,5	1	0	0,5	0,5	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	0,5	1	0,5	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0,5	0	0,5	1	1	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0,5	1	0,5	1	0,5	0	1	0	0,5
<b>Considération éthique et conflits d'intérêts</b>		Peu d'information sur la considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts		Peu d'information sur la considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts		Peu d'information sur la considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts		Peu d'information sur la considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts		Considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts	
<b>Total de oui (questions 1 à 11)</b>		<b>6,5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>6,5</b>	<b>5,5</b>	<b>7</b>	<b>7,5</b>	<b>5</b>	<b>7</b>

Questions		Youn 2016 (ECRA)	
		1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0,5	0
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	0,5
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0,5	0,5
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	0,5
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	0	0
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	0,5
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0,5
Considération éthique et conflits d'intérêts		Peu d'information sur la considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts	
<b>Total de oui (questions 1 à 11)</b>		<b>6</b>	<b>4,5</b>

**Tableau D-2 Qualité méthodologique des études de cohorte selon la grille CASP-cohorte**

Questions		Monova 2006		Sherer 2008		Poelman 2015		Kamali 2005		Chaigne 2020	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	0,5	1	1	1	0,5	0,5	1	0,5	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	0,5	0	0	1	0	0,5	1	1	1	0
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	0,5	1	0	0	0	0	0	0	0	0,5
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0,5
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	1	1	0	0	0,5	0	0	0	1	0
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	1	1	0	0	0,5	0,5	0	0,5	0	0
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	1	0	0,5	0	1	0,5	0	0,5	1	0
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0,5
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	1	0	0,5	0	1	0,5	0	0	1	0
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	0	1	0	0	0	0,5	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts		Aucune information		Considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts	
<b>Total de « oui »</b>		<b>7,5</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>4,5</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>3,5</b>	<b>3</b>	<b>2,5</b>

Questions		Raja 2016		Sanges 2017		Rist 2011		Birnbaum 2014		Nieto-Aristizabal 2019	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	1	0,5	1	0,5	0	0	0,5	0,5	1	1
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	1	1	0	0,5	0	0,5	0	1
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	1	0,5	0	0,5	0	0	0	0	0	0
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	0	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	1	1	1	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	1	0,5	0	0
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	1	0,5	1	0,5	0,5	0	0,5	0	1	0,5
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts		Considération éthique et conflits d'intérêts déclarés		Considération éthique déclarée mais aucune information sur les conflits d'intérêts		Considération éthique et conflits d'intérêts déclarés		Considération éthique et conflits d'intérêts déclarés	
<b>Total de « oui »</b>		<b>8,5</b>	<b>6,5</b>	<b>7</b>	<b>5,5</b>	<b>4,5</b>	<b>3</b>	<b>4,5</b>	<b>3,5</b>	<b>5,5</b>	<b>6,5</b>

Questions		Gheitasi 2015		Mateen 2012		Wolstencroft 2018	
		1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	0,5	1	1	0,5	0,5	0,5
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	0	0	0	0	0	0
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	0,5	0,5	0	0	0	0
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	0	0	0	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0	0	0	0	0	0
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	0,5	1	0	1	0	1
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	1	1	0,5	0	0,5	1
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	0	0	1	1	1	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	NA	NA	NA	NA	0	0,5
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	1	1	0,5	0	0,5	0,5
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	0	0,5	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Considération éthique et conflits d'intérêts déclarés	
<b>Total de « oui »</b>		<b>4</b>	<b>5,5</b>	<b>3,5</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>5</b>



**Tableau D-3 Qualité méthodologique des revues systématiques selon la grille R-AMSTAR**

Évaluateurs	Katz Agranov 2015		Kemper 2012		Wenderfer 2012		Sakthiswary 2014	
	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	2,5	1,5	3,5	3,5	3,5	2	3,5	2,5
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	1	1	2	3	3	3	1	1
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	1	1	4	4	3	3,5	3,5	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	2	2	3	3	2	3	3	3
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	1,5	1	3	4	1	1,5	3	1,5
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	2,5	3	4	3	2	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	1	1	4	4	1	1	2	1
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	2,5	3	2	4	1	1	2	1
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	1	1	1	4	1	1	2	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	1,5	1,5	1	2	1	1	3	1
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	1	1	2	3	2	2	3	3
<b>Total (4 max. points par question)MAX 44</b>	<b>19</b>	<b>16,5</b>	<b>28,5</b>	<b>38,5</b>	<b>21,5</b>	<b>21</b>	<b>30</b>	<b>26</b>
<b>Pourcentage moyen</b>	<b>40,3 %</b>		<b>76,1 %</b>		<b>48,3 %</b>		<b>63,6 %</b>	

Évaluateurs	Fairley 2020		Kohlkir 2019		Walters 2020		Trenti 2016	
	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	4	4	4	3	4	4	3	2,5
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	3	2	4	4	2	2	1	1
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	4	3,5	4	3	3,5
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	2	2,5	1	3	3	4	3	2,5
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	3	1,5	3	1,5	4	4	3	1,5
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	4	4	4	4	4	3
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	1	4	1	1	3,5	4	1	1
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	1,5	2,5	1	1	3	4	1	1
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	1	1	1	1	2	4	1	1
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	1	1	1	1	3	2	1	1
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	2	2,5	4	3	3	4	2	2
<b>Total (4 max. points par question)</b>	<b>26,5</b>	<b>29</b>	<b>28</b>	<b>26,5</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>23</b>	<b>20</b>
<b>Pourcentage moyen</b>	<b>63,1 %</b>		<b>61,9 %</b>		<b>85,2 %</b>		<b>48,9 %</b>	

Évaluateurs	Oates-Whitehead 2017		Chan 2019		Crayne 2019	
	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	4	4	3	3,5	4	3
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4	3	3,5	3	3
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	4	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	2	4	3	3	3	3
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	4	4	3	1,5	3	1,5
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	3,5	4	4	2
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	4	2	4	4	1	2,5
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	1	2	4	3	1	1
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	2	4	3	4	2	2

	Oates-Whitehead 2017		Chan 2019		Crayne 2019	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	3	1	3	4	3	1
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	4	3	3	3	3
<b>Total (4 max. points par question)</b>	<b>35</b>	<b>37</b>	<b>36,5</b>	<b>37,5</b>	<b>31</b>	<b>26</b>
<b>Pourcentage moyen</b>	<b>81,8 %</b>		<b>84,1 %</b>		<b>64,8 %</b>	

**Tableau D-4 Qualité méthodologique des guides de pratique clinique selon la grille AGREE II-GRS**

	DE SOUZA 2019		KOHSAKA 2019		ENDERS 2017		GORDON 2018		CANADA 2018		ROYAUME-UNI 2011		AUSTRALIE 2018		FANOURIAKIS 2019	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Processus d'élaboration des recommandations	5,5	6	4,5	4	6,5	5	6	6,5	7	5	5	5	7	6	6	5
2. Style de présentation	5	7	4	4	5	7	5	7	7	6	7	5	6	7	6,5	6
3. Intégralité de l'information rapportée	4,5	5	3	3	5	6	6	7	4	4	4	3	2	3	7	6
4. Validité clinique	4	7	6	5	6	6	7	6	6	6	6	6	4	5	7	7
<b>Sommes</b>	<b>21,5</b>	<b>25</b>	<b>17,5</b>	<b>16</b>	<b>22,5</b>	<b>24</b>	<b>24</b>	<b>26,5</b>	<b>24</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>26,5</b>	<b>24</b>
<b>Moyennes</b>	<b>23,25/28</b>		<b>16,75/28</b>		<b>23,25/28</b>		<b>25,25/28</b>		<b>22,5/28</b>		<b>20,5/28</b>		<b>20/28</b>		<b>25,25/28</b>	

	Guideline Development Group – MHSSE 2016		ARINGER 2012		KUHN 2017		KNOBLER 2017		PRICE 2017		MCCRINDLE 2017		Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease 2014		MARCHESI 2018	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Processus d'élaboration des recommandations	7	7	5	4	5	4	5	7	7	7	4,5	4,5	4,5	4	6,5	6,5
2. Style de présentation	7	7	6	7	7	7	7	7	6	5	7	5	6	4	5	5
3. Intégralité de l'information rapportée	5,5	4	5,5	3	2	1	4	3	7	5	4	4	4	3	7	5
4. Validité clinique	7	7	6,5	6	5	6	6	5	6	6	7	7	7	5	6	7
<b>Sommes</b>	<b>26,5</b>	<b>25</b>	<b>23</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>26</b>	<b>23</b>	<b>22,5</b>	<b>20,5</b>	<b>21,5</b>	<b>16</b>	<b>25,5</b>	<b>23,5</b>
<b>Moyennes</b>	<b>25,75/28</b>		<b>21,5/28</b>		<b>18,5/28</b>		<b>22/28</b>		<b>24,5/28</b>		<b>21,5/28</b>		<b>18,75/28</b>		<b>24,5/28</b>	

	YATES 2016		SOUZA 2017		VALIM 2015		DE GRAEFF 2019		RAMOS-CASALS 2019	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
<b>Évaluateurs</b>										
1. Processus d'élaboration des recommandations	6,5	6	6,5	5	4,5	6	5,5	6	4	6
2. Style de présentation	6	7	6	7	3	4	6,5	7	5	6
3. Intégralité de l'information rapportée	5	5	5	3	2	3	7	5	5	7
4. Validité clinique	7	6	7	7	7	6	7	6	6	6
<b>Sommes</b>	24,5	24	24,5	22	16,5	19	26	24	20	25
<b>Moyennes</b>	24,25/28		23,25/28		17,75/28		25/28		22,5/28	

**Tableau D-5 Qualité méthodologique des études quasi expérimentales comparatives avant-après ou des séries temporelles selon la grille ASPC**

CRITÈRES	Ky 2015 (ECAA)		Morozoumi 2009 (ECAA)		Nacci 2007 (ECAA)		Schroeder 1996 (ECAA)		Sciascia 2012 (ECAA)		Zandman-Goddard 2012 (ECAA)	
	Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Question de recherche	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Modérée	Forte	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Forte	Faible	Faible	Faible	Faible
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Faible	Modérée
7. Justesse de la conservation et du suivi	Forte	Faible	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
10. Justesse de la conduite éthique	Faible	Forte	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Faible	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Faible	Forte	Forte
13. Possibilité de généralisation des résultats	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
<b>Conclusion globale</b>	<b>Moyenne</b>		<b>Moyenne</b>		<b>Moyenne</b>		<b>Moyenne</b>		<b>Moyenne</b>		<b>Moyenne</b>	

CRITÈRES	Levy 1999 (ECAA)		Levy 2004 (ECAA)		Martinez 2008 (ECAA)		Richter 1995 (ECAA)		Tsurikisawa 2004 (ECAA)	
	Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Question de recherche	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modérée	Faible	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Modérée	Faible	Faible	Faible	Forte	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Modérée
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Faible	Forte	Modérée	Forte
7. Justesse de la conservation et du suivi	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Modérée	Faible	Faible	Modérée	Faible	Faible	Faible	Modérée
10. Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Forte	Faible	Faible	Faible	Faible
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Forte	Faible	Faible	Modérée	Forte
12. Puissance et taille de l'échantillon	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Forte	Faible	Faible	Forte	Forte
13. Possibilité de généralisation des résultats	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée
<b>Conclusion globale</b>	<b>Moyenne</b>		<b>Faible</b>		<b>Moyenne</b>		<b>Faible</b>		<b>Moyenne</b>	

CRITÈRES	Roifman 1995 (ECAA)		Koike 2015 (STI)		Poelman 2015 (ECAA)	
	Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur	
	1	2	1	2	1	2
1. Question de recherche	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modérée	Faible	Forte	Modérée	Modérée	Forte
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Faible	Forte	Modérée	Forte	Forte	Faible
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte
7. Justesse de la conservation et du suivi	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée
10. Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Forte	Forte	Faible	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Faible	Faible	Modérée	Forte	Forte	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte
13. Possibilité de généralisation des résultats	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Forte	Modérée
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée
<b>Conclusion globale</b>	<b>Moyenne</b>		<b>Élevée</b>		<b>Moyenne</b>	

# ANNEXE E

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

**Tableau E-1 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une polyarthrite rhumatoïde**

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une polyarthrite rhumatoïde?							
Population : Personnes atteintes d'une polyarthrite rhumatoïde							
Intervention : IgIV							
Comparaison : placebo							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Gonflement articulaire	Aucune différence significative entre IgIV et un placebo sans analyse statistique associée (1 étude)	N = 20 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; test statistique absent; étude avec très petit groupe de participant, étude interrompue après 2 cycles de traitement <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble identique à celle du traitement par placebo. Aucun changement après 7 semaines de traitement avec des IgIV.
			Généralisabilité	Faible			Étude réalisée sur une population adéquate de participant
Douleur articulaire	Aucune différence significative entre IgIV et un placebo sans analyse statistique associée (1 étude)	N = 20 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; test statistique absent; étude avec très petit groupe de participant, étude interrompue après 2 cycles de traitement <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble identique à celle du traitement par placebo. Aucun changement après 7 semaines de traitement avec des IgIV.
			Généralisabilité	Faible			Étude réalisée sur une population adéquate de participant

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une polyarthrite rhumatoïde?							
<b>Population</b> : Personnes atteintes d'une polyarthrite rhumatoïde							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : placebo							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Activité de la maladie</b>	Aucune différence significative entre IgIV et un placebo sans analyse statistique associée (1 étude)	N = 20 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; test statistique absent; étude avec très petit groupe de participant, étude interrompue après 2 cycles de traitement <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble identique à celle du traitement par placebo. Aucun changement après 7 semaines de traitement avec des IgIV.
			Généralisabilité	Faible			Étude réalisée sur une population adéquate de participant
<b>Évaluation de la santé globale</b>	Aucune différence significative entre IgIV et un placebo sans analyse statistique associée (1 étude)	N = 20 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; test statistique absent; étude avec très petit groupe de participant, étude interrompue après 2 cycles de traitement <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble identique à celle du traitement par placebo. Aucun changement après 7 semaines de traitement avec des IgIV.
			Généralisabilité	Faible			Étude réalisée sur une population adéquate de participant
<b>Nombre de personnes avec une amélioration de l'Hydrops</b>	Aucune différence significative entre IgIV et un placebo sans analyse statistique associée (1 étude)	N = 11 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; test statistique absent; étude avec très petit groupe de participant, manque d'information sur la caractéristique de la maladie, injection des IgIV directement dans le genou <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble moins important avec les IgIV comparativement au placebo.
			Généralisabilité	Faible			Étude suédoise réalisée sur une population adéquate de participant
<b>Nombre de personnes avec une amélioration du Kyste de Baker</b>	Aucune différence significative entre IgIV et un placebo sans analyse	N = 11 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; test statistique absent; étude avec très petit groupe de participant, manque d'information sur la	Faible	

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une polyarthrite rhumatoïde?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes d'une polyarthrite rhumatoïde						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : placebo						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
	statistique associée (1 étude)				caractéristique de la maladie, injection des IgIV directement dans le genou <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble identique au placebo.	
			Généralisabilité	Faible	Étude suédoise réalisée sur une population adéquate de participant	
<b>Nombre de personnes avec une amélioration de l'épaississement synoviale</b>	Aucune différence significative entre IgIV et un placebo sans analyse statistique associée (1 étude)	N = 11 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; test statistique absent; étude avec très petit groupe de participant, manque d'information sur la caractéristique de la maladie, injection des IgIV directement dans le genou <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble identique au placebo.	
			Généralisabilité	Faible	Étude suédoise réalisée sur une population adéquate de participant	



**Tableau E-2 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une arthrite juvénile idiopathique**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une arthrite juvénile idiopathique?							
<b>Population</b> : Personnes atteintes d'une arthrite juvénile idiopathique							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : avant l'administration des IgIV							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS avant IgIV	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Taux moyen d'hémoglobine</b>	Amélioration statistique significative des IgIV comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV (1 étude)	N = 8 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; étude avec très petit groupe de participant dont la pathologie mal définie, traitement concomitant pas clair <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble positif comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV
			Généralisabilité	Faible			L'étude canadienne a été réalisée sur une population adéquate de participant.
<b>Taux de sédimentation des érythrocytes</b>	Amélioration statistique significative des IgIV comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV (1 étude)	N = 8 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; étude avec très petit groupe de participant dont la pathologie mal définie, traitement concomitant pas clair <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble positif comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV.
			Généralisabilité	Faible			L'étude canadienne a été réalisée sur une population adéquate de participant.

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une arthrite juvénile idiopathique?							
<b>Population</b> : Personnes atteintes d'une arthrite juvénile idiopathique							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : placebo							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Nombre de personnes avec une amélioration ou une stabilisation des symptômes d'arthrite</b>	Amélioration non statistique significative avec les IgIV comparativement au placebo (1 étude)	N = 31 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; étude avec un petit groupe de participant, groupes non homogènes, arrêt prématuré de nombreux participant <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble positif comparativement au placebo.
			Généralisabilité	Faible			L'étude canadienne a été réalisée sur une population adéquate de participant.
<b>Changement moyen de la sévérité de la maladie</b>	Amélioration supérieure avec le placebo, sans analyse statistique significative, comparativement avec des IgIV (1 étude)	N = 31 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; étude avec un petit groupe de participant, groupes non homogènes, arrêt prématuré de nombreux participant <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble inférieur à celui du placebo.
			Généralisabilité	Faible			L'étude canadienne a été réalisée sur une population adéquate de participant.
<b>Nombre de jours avec une fièvre</b>	Diminution non statistiquement significative avec les IgIV comparativement au placebo (1 étude)		Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; étude avec un petit groupe de participant, groupes non homogènes, arrêt prématuré de nombreux participant <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble positif comparativement au placebo.
			Généralisabilité	Faible			L'étude canadienne a été réalisée sur une population adéquate de participant.

**Tableau E-3 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une dermatomyosite**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à aucun traitement aux IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de dermatomyosite?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes de dermatomyosites						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : aucun traitement avec IgIV						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS autres traitements	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Indice de gravité de la maladie	Aucune différence SS entre les groupes traités avec ou sans IgIV (1 étude)	N = 74 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; horizon temporel vague et traitement concomitant non clairement défini <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble similaire à aucun traitement avec des IgIV en ce qui concerne la sévérité de la maladie.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude américaine a été réalisée sur une population adéquate.	

**Tableau E-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé**

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un immunosuppresseur, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé?						
Population : Personnes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé et avec une néphrite lupique						
Intervention : IgIV						
Comparaison : Immunosuppresseurs						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Immunosuppresseurs	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Nombre de rémissions	Aucune différence statistiquement significative sur l'amélioration de ce paramètre clinique (1 étude de cohorte)	N = 132 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; horizon temporel vague, traitement concomitant prednisone dont la dose est ajustée, ajustement du traitement selon les symptômes <b>Précision</b> : taille d'échantillon potentiellement suffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique des IgIV et des immunosuppresseurs semble similaire indépendamment du traitement.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude bulgare a été réalisée sur une population adaptée.	
Nombre de rechutes rénales	Aucune analyse statistique (1 étude de cohorte)	N = 132 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; horizon temporel vague, traitement concomitant prednisone dont la dose est ajustée, ajustement du traitement selon les symptômes <b>Précision</b> : taille d'échantillon potentiellement suffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique des IgIV et des immunosuppresseurs semble similaire indépendamment du traitement.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude bulgare a été réalisée sur une population adaptée.	
Taux de créatinine	Différence SS avant et après IgIV ou les immunosuppresseurs (1 étude de cohorte)  Aucune différence du taux de créatinine entre les IgIV et les immunosuppresseurs (1 ECRA)	N = 146 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte et 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; horizon temporel vague, traitement concomitant prednisone dont la dose est ajustée (1 étude), ajustement du traitement selon les symptômes (1 étude), traitement concomitant aux prednisones (1 étude) <b>Précision</b> : taille d'échantillon potentiellement suffisante	Faible
			Cohérence	Modérée	Les deux études indiquent une diminution du taux créatinine identique entre les 2 traitements.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique des IgIV et des immunosuppresseurs est positive et similaire entre les traitements.	
			Généralisabilité	Faible	Les 2 études bulgare et grecque ont été réalisées sur une population adaptée.	

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un immunosuppresseur, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé?							
<b>Population</b> : Personnes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé et avec une néphrite lupique							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : Immunosuppresseurs							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Immunosuppresseurs	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Taux de protéinurie</b>	Diminution avant et après IgIV ou les immunosuppresseurs (1 étude de cohorte)  Aucune différence du taux de protéinurie entre les IgIV et les immunosuppresseurs (1 ECRA)	N = 146 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte et 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; horizon temporel vague, traitement concomitant prednisonne dont la dose est ajustée (1 étude), ajustement du traitement selon les symptômes (1 étude), traitement concomitant aux prednisonnes (1 étude) <b>Précision</b> : taille d'échantillon potentiellement suffisante	Faible	
			Cohérence	Modérée			Les deux études indiquent une diminution du taux protéinurie identique entre les 2 traitements.
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique des IgIV et des immunosuppresseurs est positif et similaire entre les traitements.
			Généralisabilité	Faible			Les 2 études bulgare et grecque ont été réalisées sur une population adaptée.
<b>Nombre de personnes décédées ou en phase terminale de la maladie rénale</b>	Aucune différence statistiquement significative sur l'amélioration de ce paramètre clinique (1 étude de cohorte)	N = 132 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; horizon temporel vague, traitement concomitant prednisonne dont la dose est ajustée, ajustement du traitement selon les symptômes <b>Précision</b> : taille d'échantillon potentiellement suffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique des IgIV et des immunosuppresseurs semble similaire indépendamment du traitement.
			Généralisabilité	Faible			L'étude bulgare a été réalisée sur une population adaptée.
<b>Activité du lupus érythémateux disséminé</b>	Amélioration comparable de l'activité de la maladie entre IgIV et les immunosuppresseurs	N = 132 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; horizon temporel vague, traitement concomitant prednisonne dont la dose est ajustée, ajustement du traitement selon les symptômes <b>Précision</b> : taille d'échantillon potentiellement suffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique est positif et semble similaire entre les IgIV et des immunosuppresseurs.
			Généralisabilité	Faible			L'étude bulgare a été réalisée sur une population adaptée.

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un immunosuppresseur, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé et avec une néphrite lupique						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : Immunosuppresseurs						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Immunosuppresseurs	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV avant et après le traitement sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé?						
<b>Population</b> : Personne atteinte de lupus érythémateux disséminé						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : avant le traitement par IgIV						
Paramètres de résultat	Efficacité avant VS après IgIV	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
<b>Score de sévérité de la maladie</b>	Diminution SS de la sévérité de la maladie (4 études avant et après le traitement par IgIV mais 1 étude sans analyse statistique)	N = 289 (6 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 6 études <b>Plan d'étude</b> : 4 études de cohorte, 2 études quasi expérimentales comparatives avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; études avec un très petit groupe de participant, horizon temporel vague (6 études), raison de la prescription des Ig variable (1 étude), cas grave de lupus (2 études), traitement concomitant (2 études), dose variable des traitements concomitants selon l'état clinique de la personne (1 étude) <b>Précision</b> : Taille d'échantillon potentiellement suffisante	Modéré
			Cohérence	Forte	L'ensemble des études indiquent une amélioration du score d'activité du lupus.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique semble positif et l'amplitude varie d'un facteur 0,5 à 5 selon les études.	
			Généralisabilité	Modérée	Les 6 études ont été réalisées sur une population adaptée. 2 études à Israël, 1 étude en Turquie, 1 étude en Colombie, 1 étude en Allemagne et 1 étude en Bulgarie	

**Tableau E-5 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un lupus cutané**

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un lupus cutané?							
Population : Personnes atteintes de lupus cutané							
Intervention : IgIV							
Comparaison : avant les IgIV							
Paramètres de résultat	Efficacité avant VS après IgIV	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Index d'activité du lupus cutané	Diminution de l'activité de la maladie entre les périodes avant et après IgIV, sans analyse statistique (1 étude)	N = 16 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; données incomplètes; analyse statistique absente; étude avec très petit groupe de participant, utilisation d'autres traitements <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble positif comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV
			Généralisabilité	Faible			Étude américaine réalisée dans un seul site
Qualité de vie	Amélioration de la qualité de vie entre les périodes avant et après IgIV, sans analyse statistique (1 étude)	N = 16 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; données incomplètes; analyse statistique absente; étude avec très petit groupe de participant, utilisation d'autres traitements <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble positif comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV
			Généralisabilité	Faible			Étude américaine réalisée dans un seul site





<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement ou à aucun traitement par IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de sclérose systémique?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes de sclérose systémique						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : avant les IgIV ou aucun traitement avec des IgIV						
Paramètres de résultat	Efficacité avant ou sans IgIV VS IgIV	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique des IgIV semble positive comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV avec un impact variable selon les études.	
			Généralisabilité	Modérée	Les études ont été réalisées sur une population adéquate. 1 étude aux États-Unis, 1 étude à Israël et Italie et 1 étude en Italie	
<b>Douleur articulaire</b>	Diminution SS de la douleur articulaire entre la période précédant les Ig et le traitement aux IgIV (2 études)	N = 53 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après et 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; personnes avec des grades de la maladie différents (1 étude) petit groupe de participant (1 étude), horizon temporel vague (1 étude), absence de la sévérité de la maladie (1 étude) <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	Modérée	Les études indiquent une diminution des douleurs articulaires après le traitement aux IgIV comparativement à la période précédant les Ig	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique des IgIV semble positive comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV avec un impact variable selon les études.	
			Généralisabilité	Faible	Les études ont été réalisées sur une population adéquate. 1 étude en Italie et 1 étude en France	
<b>Douleur musculaire</b>	Diminution SS de la douleur musculaire entre la période précédant les Ig et le traitement aux IgIV (1 étude)	N = 46 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; horizon temporel vague, absence de la sévérité de la maladie <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique des IgIV semble positive comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV en ce qui concerne la douleur musculaire.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude française a été réalisée sur une population adéquate.	
<b>Problèmes digestifs</b>	Diminution SS des maladies digestives entre la période précédant les Ig et le traitement aux IgIV (1 étude)	N = 61 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : 2 études de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; traitement concomitant (1 étude), horizon temporel vague (2 études), personnes atteintes de myopathie (1 étude), petit groupe de participant (1 étude), absence sévérité de la maladie (1 étude) <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement ou à aucun traitement par IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de sclérose systémique?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes de sclérose systémique						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : avant les IgIV ou aucun traitement avec des IgIV						
Paramètres de résultat	Efficacité avant ou sans IgIV VS IgIV	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
	Aucune différence SS entre la période précédant les Ig et le traitement aux IgIV (1 étude)		Cohérence	Faible	Les études indiquent que les IgIV diminuent les maladies digestives comparativement à la période précédant les IgIV.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique des IgIV semble positive comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV avec un impact variable selon les études.	
			Généralisabilité	Faible	Les études ont été réalisées sur une population adéquate. 1 étude au Royaume-Uni et 1 étude de France	
<b>Nombre de personnes en rémission clinique ou biologique</b>	Aucune différence SS entre les personnes traitées ou non traitées avec des IgIV (1 étude)	N = 52 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte, <b>Risque de biais</b> : élevé; traitement concomitant variable <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble positive comparativement à aucun traitement par IgIV, toutefois la différence n'est pas statistiquement significative.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude française a été réalisée sur une population adéquate de participant.	
<b>Nombre de personnes avec une rechute de la maladie</b>	Aucune différence SS entre les personnes traitées ou non traitées avec des IgIV (1 étude)	N = 52 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte, <b>Risque de biais</b> : élevé; traitement concomitant variable <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique avec ou sans IgIV semble similaire en ce qui concerne le nombre de personnes présentant une rechute de la maladie, toutefois le temps moyen avant une rechute de la maladie est deux fois plus long dans le groupe traité avec des IgIV comparativement au groupe non traité.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude française a été réalisée sur une population adéquate de participant.	

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de sclérose systémique?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes de sclérose systémique <b>Intervention</b> : IgIV <b>Comparaison</b> : placebo						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Diminution de l'épaisseur de la peau selon l'échelle de Rodnan	Diminution SS entre le groupe traité avec des IgIV et celui traité avec un placebo (1 étude)	N = 62 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, aucune analyse sur les autres critères de la maladie <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement suffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique des IgIV semble positif et supérieur au placebo en ce qui concerne l'épaisseur de la peau.	
			Généralisabilité	Fort	L'étude japonaise a été réalisée sur une population adéquate.	

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un autre traitement sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de sclérose systémique?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes de sclérose systémique <b>Intervention</b> : IgIV <b>Comparaison</b> : D-penicillamine, relaxine humaine recombinante, collagène bovin de type I ou mycophénolate mofétil						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Diminution de l'épaisseur de la peau selon l'échelle de Rodnan	Diminution SS entre le groupe traité avec des IgIV et celui traité avec D-penicillamine ou collagène bovin de type I (1 étude)  Aucune différence SS entre le groupe traité avec des IgIV et celui traité avec relaxine humaine recombinante ou mycophénolate mofétil (1 étude)	N = 30 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte avec comparaison groupe historique <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, aucune information sur le traitement et suivi des personnes dans les groupes historiques, traitement concomitant variable <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique des IgIV semble positif et supérieur au D-penicillamine ou collagène bovin de type I, mais semble similaire à un traitement par relaxine ou mycophénolate mofétil en ce qui concerne l'épaisseur de la peau.	
			Généralisabilité	Fort	L'étude américaine a été réalisée sur une population adéquate.	

**Tableau E-7 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome de Sjögren**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement ou à aucun traitement par IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome de Sjögren?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes du syndrome de Sjögren						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : avant les IgIV						
Paramètres de résultat	Efficacité avant IgIV VS après IgIV	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
<b>Score de la maladie selon l'échelle visuelle analogique pour la douleur</b>	Diminution SS entre les périodes avant et après le traitement aux IgIV (2 études)	N = 15 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après et 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; horizon temporel vague (2 études), traitement IgIV pour les douleurs neuropathiques (2 études), absence information sur les comparateurs ou les traitements concomitants (2 études), petit groupe de participant <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	Modérée	Les études indiquent que les IgIV diminuent la sévérité de comparativement à la période précédant les IgIV ou à aucun traitement par IgIV.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique des IgIV semble positif avec un impact variable selon les études.	
			Généralisabilité	Faible	Les 2 études japonaises et américaines ont été réalisées sur une population adéquate.	
<b>Score Modified Rankin Scale</b>	Diminution ou score constant, selon les réponses des personnes traitées, entre la période de traitement des IgIV et la période précédant les Igs sans analyse statistique associée (1 étude)	N = 19 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; biais de sélection, information sur les traitements concomitants incomplets, petit groupe de participant et horizon temporel vague <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble positif comparativement à la période précédant le traitement aux IgIV.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude française a été réalisée sur une population adéquate.	

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à d'autres traitements sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome de Sjögren?							
<b>Population</b> : Personnes atteintes du syndrome de Sjögren							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : Hydrochloroquine, corticostéroïdes, agents immunosuppresseurs ou rituximab							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS autres traitements	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Ratio ajusté pour le risque de décès</b>	Hydrochloroquine et rituximab sont associés au plus faible risque de décès suivi par IgIV, les agents immunosuppresseurs et les corticostéroïdes (1 étude)	N = 1220 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; horizon temporel vague, absence information sur les comparateurs ou les traitements concomitants, traitement potentiellement avec différents traitements, groupes non homogènes basés sur la gravité de la maladie <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement suffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'efficacité des IgIV semble ne pas être supérieure à l'hydrochloroquine ou le rituximab en ce qui concerne le risque de décès.
			Généralisabilité	Faible			L'étude espagnole a été réalisée sur une population adéquate de participant.
<b>Ratio ajusté pour le risque de développer un lymphome</b>	Une faible dose de corticostéroïdes est associée à un plus faible risque de lymphome suivi par l'hydrochloroquine, les IgIV, les corticostéroïdes à forte dose et les agents immunosuppresseurs. (1 étude)	N = 1220 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; horizon temporel vague, absence information sur les comparateurs ou les traitements concomitants, traitement potentiellement avec différents traitements, groupes non homogènes basés sur la gravité de la maladie <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement suffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'efficacité des IgIV semble ne pas être supérieure aux corticostéroïdes à faible dose ou à l'hydrochloroquine en ce qui concerne le risque de lymphome.
			Généralisabilité	Faible			L'étude espagnole a été réalisée sur une population adéquate de participant.

**Tableau E-8 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : traitement combinant des anticoagulants et de l'hydrochloroquine						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS anticoagulant et hydrochloroquine	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
<b>Score sur l'échelle visuelle analogique pour la douleur</b>	Augmentation SS entre le traitement aux IgIV et le traitement combinant des anticoagulants et de l'hydrochloroquine (1 étude)	N = 5 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, horizon temporel vague et absence d'information du traitement employé avant l'administration des IgIV <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble positif sur l'échelle de la douleur.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude italienne a été réalisée sur une population adéquate.	
<b>Développement de thrombose</b>	Diminution du nombre de personnes développant une thrombose et le traitement combinant des anticoagulants et de l'hydrochloroquine (1 étude)	N = 5 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, horizon temporel vague et absence d'information du traitement employé avant l'administration des IgIV <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble positive sur le symptôme de développement de thrombose associée au syndrome des antiphospholipides.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude italienne a été réalisée sur une population adéquate.	

**Tableau E-9 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite?							
<b>Population</b> : Personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : placebo							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Mesure de la force musculaire</b>	Amélioration non statistiquement significative du changement du test musculaire manuel avec les IgIV comparativement au placebo (1 étude)	N = 23 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant avec de la prednisolone <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble supérieur comparativement au placebo en ce qui concerne le changement du test musculaire manuel.
			Généralisabilité	Faible			L'étude japonaise a été réalisée sur une population adéquate.
<b>Nombre de muscles avec force musculaire passable à très faible</b>	Diminution statistiquement significative du nombre de muscles avec une force faible entre les IgIV et un placebo (1 étude)	N = 23 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant avec de la prednisolone <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble supérieur comparativement au placebo en ce qui concerne la diminution du nombre de muscles avec une force faible après le traitement.
			Généralisabilité	Faible			L'étude japonaise a été réalisée sur une population adéquate.
<b>Douleur ressentie selon l'échelle analogue visuelle</b>	Aucune différence significative sur la douleur ressentie entre les IgIV et un placebo (1 étude)	N = 23 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant avec de la prednisolone <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV est similaire au placebo au niveau de la douleur ressentie par les personnes traitées.
			Généralisabilité	Faible			L'étude japonaise a été réalisée sur une population adéquate.
<b>Performance dans les activités de la</b>	Aucune différence significative sur la douleur	N = 23 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA	Faible	

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite <b>Intervention</b> : IgIV <b>Comparaison</b> : placebo						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
vie quotidienne (index de Barthel)	ressentie entre les IgIV et un placebo (1 étude)				<b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant avec de la prednisolone <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV est similaire au placebo au niveau de la performance sur les activités quotidiennes	
			Généralisabilité	Faible	L'étude japonaise a été réalisée sur une population adéquate.	

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement par IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite <b>Intervention</b> : IgIV <b>Comparaison</b> : avant les IgIV						
Paramètres de résultat	Efficacité avant IgIV VS après IgIV	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Fonction cardiaque	Amélioration statistiquement significative du changement de la fraction éjection du ventricule gauche et le ratio coeur/médiane entre les périodes avant et après un traitement aux IgIV (1 étude)	N = 15 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant différent selon les participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble supérieur durant le traitement aux IgIV comparativement à la période précédant les Ig sur la fonction cardiaque.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude japonaise a été réalisée sur une population adéquate.	
Fonction musculaire  Nombre de muscle avec une force passable à très faible	Augmentation statistiquement significative de la somme des scores du test musculaire manuel entre les périodes avant et après avec des IgIV (1 étude)  Diminution statistiquement significative du nombre de muscles avec une force	N = 23 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant avec du prednisolone <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble être positif entre les périodes avant et après les IgIV sur la fonction musculaire.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude japonaise a été réalisée sur une population adéquate.	



**Question de recherche** : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement par IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite?

**Population** : Personnes atteintes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite

**Intervention** : IgIV

**Comparaison** : avant les IgIV

Paramètres de résultat	Efficacité avant IgIV VS après IgIV	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
	faible entre les périodes avant et après avec des IgIV (1 étude)					
<b>Score de l'échelle visuelle analogue</b>	Diminution statistiquement significative du score de l'échelle visuelle analogue entre les périodes avant et après les IgIV (1 étude)	N = 23 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant avec de la prednisolone <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble être positif entre les périodes avant et après l'administration des IgIV.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude japonaise a été réalisée sur une population adéquate.	
<b>Performance dans les activités de la vie quotidienne (index de Barthel)</b>	Augmentation statistiquement significative sur le score d'index Barthel entre les périodes avant et après les IgIV (1 étude)	N = 23 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant avec de la prednisolone <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble similaire entre les périodes avant et après l'administration des IgIV sur l'activité de la vie quotidienne.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude japonaise a été réalisée sur une population adéquate.	

**Tableau E-10 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de granulomatose avec polyangéite**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de granulomatose avec polyangéite?							
<b>Population</b> : Personnes atteintes de granulomatose avec polyangéite ou de polyangéite microscopique							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : placebo							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Réponse thérapeutique positive au traitement</b>	Efficacité statistique significative des IgIV comparativement au placebo (1 étude)	N = 34 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant variable, durée du traitement aux IgIV variable selon les participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble supérieur comparativement au placebo en ce qui concerne le nombre de personnes avec une réponse thérapeutique positive au traitement.
			Généralisabilité	Faible			L'étude britannique a été réalisée sur une population adéquate.
<b>Activité de la maladie</b>	Diminution de l'activité de la maladie statistique significative entre le traitement aux IgIV et un placebo après 1 et 3 mois de traitement (1 étude)  Aucune différence entre IgIV et placebo	N = 34 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant variable, durée du traitement aux IgIV variable selon les participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble supérieur comparativement au placebo sur le niveau d'activité de la maladie.
			Généralisabilité	Faible			L'étude britannique a été réalisée sur une population adéquate.
<b>Fréquence des rechutes</b>	Aucune différence SS entre le traitement aux IgIV et un placebo (1 étude)	N = 34 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant variable, durée du traitement aux IgIV variable selon les participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble similaire au placebo en ce qui concerne la fréquence des rechutes.
			Généralisabilité	Faible			L'étude britannique a été réalisée sur une population adéquate.

**Question de recherche** : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à la période précédant le traitement par IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de granulomatose avec polyangéite?

**Population** : Personnes atteintes de granulomatose avec polyangéite

**Intervention** : IgIV

**Comparaison** : avant les IgIV

Paramètres de résultat	Efficacité avant IgIV VS après IgIV	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Activité de la maladie</b>	Diminution de l'activité de la maladie durant la période de traitement aux IgIV comparativement à la période précédant le traitement, sans analyse statistique (1 étude)	N = 22 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant variable, traitement supplémentaire avec des IgIV dans certains cas <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble positif sur la diminution de l'activité de la maladie comparativement à la période précédant les IgIV.
			Généralisabilité	Faible			L'étude française a été réalisée sur une population adéquate.
<b>Score du questionnaire sur la santé</b>	Aucune différence entre la période de traitement aux IgIV comparativement à la période précédant le traitement, sans analyse statistique (1 étude)	N = 22 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant variable, traitement supplémentaire avec des IgIV dans certains cas <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble similaire à la période précédant les IgIV en ce qui concerne le niveau global de santé.
			Généralisabilité	Faible			L'étude française a été réalisée sur une population adéquate.
<b>Extension de la maladie</b>	Diminution de l'extension de la maladie durant la période de traitement aux IgIV comparativement à la période précédant le traitement, sans analyse statistique (1 étude)	N = 15 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, traitement concomitant variable, raisons du traitement avec des IgIV variables selon les participants, traitement aux IgIV variable <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble positif sur la diminution de l'extension de la maladie comparativement à la période précédant les IgIV.
			Généralisabilité	Faible			L'étude allemande a été réalisée sur une population adéquate.

**Tableau E-11 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de la maladie de Kawasaki**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à l'aspirine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki?							
<b>Population</b> : Enfants atteints de la maladie de Kawasaki							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : Aspirine							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Aspirine	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Nombre d'enfants avec une lésion de l'artère coronaire dans les 30 jours suivants le traitement</b>	Diminution statistiquement significative de la proportion d'enfants qui développent des lésions de l'artère coronaire moins de 30 jours suivant le traitement avec les IgIV comparativement à l'aspirine (1 étude) et aucune différence statistiquement significative dans une autre étude	N = 368 (2 études)	Qualité méthodologique	Modéré	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : 2 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, exclusion des cas de maladie de Kawasaki incomplets, répartition aléatoire vague, <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement suffisante	Faible	
			Cohérence	Faible			Une étude suggère une réduction du développement de lésions de l'artère coronaire dans les 30 jours suivant le traitement aux IgIV comparativement à l'aspirine seule. Alors qu'aucune différence n'est observée dans la seconde étude.
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble supérieur ou similaire comparativement à l'aspirine en ce qui concerne le développement à court terme de lésions de l'artère coronaire.
			Généralisabilité	Faible			Les deux études japonaises ont été réalisées sur une population adéquate.
<b>Nombre d'enfants avec une lésion de l'artère coronaire au jour 30 post-traitement</b>	Aucune différence statistiquement significative de la proportion d'enfants qui développent des lésions de l'artère coronaire 30 jours suivant le traitement avec les IgIV comparativement à l'aspirine (2 études)	N = 253 (2 études)	Qualité méthodologique	Modéré	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : 2 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, exclusion des cas de maladie de Kawasaki incomplets, répartition aléatoire vague, <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement suffisante	Faible	
			Cohérence	Modéré			Aucune différence dans les 2 études n'est observée sur le nombre d'enfants avec des lésions de l'artère coronaire après plus de 30 jours suivant le traitement aux IgIV comparativement à l'aspirine seule.
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble similaire à l'aspirine en ce qui concerne le développement de lésions de l'artère coronaire plus de 30 jours suivant le traitement.
			Généralisabilité	Faible			Les deux études japonaises ont été réalisées sur une population adéquate.

**Question de recherche :** Quelle est l'efficacité des IgIV+aspirine comparativement à l'aspirine seule sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki?

**Population :** Enfants atteints de la maladie de Kawasaki

**Intervention :** IgIV + aspirine

**Comparaison :** Aspirine seule

Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV+aspirine VS Aspirine seule	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Développement de lésions (dilatation et anévrisme) de l'artère coronaire dans les 30 jours suivant le traitement</b>	Diminution SS de la proportion d'enfants qui développent des lésions de l'artère coronaire dans les 30 jours avec la combinaison IgIV + aspirine comparativement à l'aspirine seule (6 études)	N = 1062 (6 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 6 études <b>Plan d'étude :</b> 6 ECRA <b>Risque de biais :</b> modéré absence d'insu, répartition aléatoire vague, biais de sélection, biais d'attrition <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement suffisante	Modéré	
			Cohérence	Élevée			Toutes les études suggèrent une réduction du développement de lésions de l'artère coronaire dans les 30 jours suivant le traitement avec une combinaison d'IgIV+aspirine comparativement à l'aspirine seule.
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique des IgIV + aspirine semble supérieur à celui de l'aspirine seule sur le développement de lésions de l'artère coronaire dans les 30 jours suivant le traitement.
			Généralisabilité	Modérée			Une étude américaine et cinq études japonaises ont été réalisées sur une population adéquate. Une étude a utilisé des IgIV alkylées non utilisées au Canada, et une étude une dose plus faible que les doses généralement administrées
<b>Développement de lésions (dilatation et anévrisme) de l'artère coronaire plus de 30 jours suivant le traitement</b>	Diminution SS de la proportion d'enfants qui développent des lésions de l'artère coronaire plus de 30 jours suivant le traitement avec une combinaison IgIV + aspirine comparativement à l'aspirine seule (2 études)  Aucune différence statistiquement significative de la proportion d'enfants qui développent des lésions de l'artère coronaire plus de 30 jours suivant le traitement avec la combinaison IgIV + aspirine comparativement à l'aspirine seule (3 études)	N = 926 (5 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 5 études <b>Plan d'étude :</b> 5 ECRA <b>Risque de biais :</b> modéré absence d'insu, répartition aléatoire vague, biais de sélection, biais d'attrition <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement suffisante	Faible	
			Cohérence	Modérée			Toutes les études sauf une suggèrent que la combinaison d'IgIV et de l'aspirine réduit, avec une ampleur variable, le développement de lésions de l'artère coronaire plus de 30 jours après le traitement comparativement à l'aspirine seule.
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV + aspirine semble supérieur à celui de l'aspirine seule sur le développement de lésions de l'artère coronaire plus de 30 jours suivant le traitement.
			Généralisabilité	Modérée			Une étude américaine et quatre études japonaises ont été réalisées sur une population adéquate.

**Question de recherche :** Quelle est l'efficacité des IgIV+aspirine comparativement à l'aspirine seule sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki?

**Population :** Enfants atteints de la maladie de Kawasaki

**Intervention :** IgIV + aspirine

**Comparaison :** Aspirine seule

Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV+aspirine VS Aspirine seule	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Développement d'anévrismes de l'artère coronaire dans les 30 jours suivant le traitement</b>	Diminution SS du nombre d'anévrismes dans les 30 jours suivant le traitement avec une combinaison IgIV + aspirine comparativement à l'aspirine seule (2 études)	N = 335 (2 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 2 études <b>Plan d'étude :</b> 2 ECRA <b>Risque de biais :</b> élevé; absence d'insu, répartition aléatoire vague, <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement suffisante	Modéré	
			Cohérence	Modérée			Les deux études suggèrent une réduction d'environ trois fois du nombre d'enfants qui développent des anévrismes dans les 30 jours suivant le traitement avec IgIV+aspirine comparativement à l'aspirine seule
			Impact clinique de l'intervention	Modéré			L'impact clinique d'une combinaison d'IgIV+aspirine semble être supérieur à celui de l'aspirine seule sur le développement d'anévrismes dans les 30 jours suivant le traitement.
			Généralisabilité	Faible			Deux études japonaises ont été réalisées sur une population adéquate.
<b>Développement d'anévrismes de l'artère coronaire plus de 30 jours suivant le traitement</b>	Aucune différence statistiquement significative du nombre d'anévrismes plus de 30 jours suivant le traitement avec une combinaison IgIV + aspirine comparativement à l'aspirine seule (1 étude)	N = 199 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> 1 ECRA <b>Risque de biais :</b> élevé; absence d'insu, répartition aléatoire vague, <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement suffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique d'une combinaison d'IgIV+aspirine semble similaire à celui de l'aspirine seule sur le développement d'anévrismes plus de 30 jours suivant le traitement.
			Généralisabilité	Faible			L'étude japonaise a été réalisée sur une population adéquate
<b>Diminution de la période fébrile</b>	Réduction SS du nombre de jours fébriles avec la combinaison IgIV + aspirine comparativement à l'aspirine seule (1 étude)  Aucune différence SS sur le nombre de jours fébriles avec la combinaison IgIV + aspirine comparativement à l'aspirine seule (2 études)	N = 355 (3 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 3 études <b>Plan d'étude :</b> 3 ECRA <b>Risque de biais :</b> élevé; absence d'insu, répartition aléatoire vague <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	Modérée			Les trois études suggèrent une réduction de la période fébrile avec la combinaison IgIV+aspirine comparativement à l'aspirine seule avec une amplitude qui varie de quelques heures à plusieurs jours.
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV combinées à l'aspirine semble être supérieur à celui de l'aspirine seule.

**Question de recherche :** Quelle est l'efficacité des IgIV+aspirine comparativement à l'aspirine seule sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki?

**Population :** Enfants atteints de la maladie de Kawasaki

**Intervention :** IgIV + aspirine

**Comparaison :** Aspirine seule

Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV+aspirine VS Aspirine seule	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Généralisabilité	Faible	Trois études japonaises ont été réalisées sur une population adéquate.	
Diminution de la fièvre	Diminution SS de la fièvre au jour 2 (1 étude)	N = 168 (1 étude)	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> 1 ECRA <b>Risque de biais :</b> modéré; insu partiel, <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement suffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV combinées à l'aspirine semble être supérieur à celui de l'aspirine seule	
			Généralisabilité	Modérée	L'étude américaine a été réalisée sur une population adéquate.	

**Question de recherche :** Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à l'infleximab sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki et résistants à un premier traitement aux IgIV?

**Population :** Enfants atteints de la maladie de Kawasaki et résistants à un premier traitement aux IgIV

**Intervention :** IgIV

**Comparaison :** Infleximab

Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Infleximab	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Nombre d'enfants avec une persistance de la fièvre	Nombre d'enfants avec une persistance de la fièvre après un 2 <sup>e</sup> traitement IgIV est SS plus élevé comparativement aux enfants traités avec de l'infleximab (1 étude) et aucune différence statistiquement significative dans une autre étude	N = 67 (2 études)	Qualité méthodologique	Modéré	<b>Quantité d'études :</b> 2 études <b>Plan d'étude :</b> 2 ECRA <b>Risque de biais :</b> élevé; petit groupe de participant (2 études), groupes non homogènes (1 étude), traitement concomitant avec de l'aspirine chez tous les participants (1 étude) <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	Faible	Les études suggèrent que les IgIV semblent être moins efficace sur le paramètre de résistance au traitement comparativement à l'infleximab.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble inférieur à l'infleximab en ce qui concerne la persistance de la fièvre.	
			Généralisabilité	Faible	Les deux études américaine et coréenne ont été réalisées sur une population adéquate.	

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à l'infleximab sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki et résistants à un premier traitement aux IgIV?						
<b>Population</b> : Enfants atteints de la maladie de Kawasaki et résistants à un premier traitement aux IgIV						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : Infleximab						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Infleximab	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
<b>Pourcentage d'enfants avec une diminution de la fièvre dans les 48h</b>	Diminution SS du nombre d'enfants sans fièvre dans le groupe traité avec IgIV comparativement à infliximab (1 étude)	N = 31 (1 étude)	Qualité méthodologique	Modéré	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, nombreux arrêt de participant durant l'étude, traitement concomitant avec de l'aspirine chez tous les participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble être inférieur à celui de l'infleximab sur la diminution de la fièvre	
			Généralisabilité	Faible	L'étude japonaise a été réalisée sur une population adéquate.	
<b>Durée de la fièvre</b>	Durée de la fièvre statistiquement plus longue dans le groupe traité avec des IgIV comparativement à celui traité avec de l'infleximab (2 études)	N = 74 (2 études)	Qualité méthodologique	Modéré	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : 2 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant (2 études), groupes non homogènes (1 étude), traitement concomitant avec de l'aspirine chez tous les participants (1 étude), beaucoup d'arrêt de participants au cours de l'étude (1 étude) <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	Modéré	Les deux études suggèrent que la durée de la fièvre est plus longue avec les IgIV comparativement à l'infleximab.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble délétère sur la durée de la fièvre comparativement à l'infleximab.	
			Généralisabilité	Faible	Les deux études japonaise et coréenne ont été réalisées sur une population adéquate.	
<b>Incidence des lésions de l'artère coronaire</b>	Aucune différence significative du développement des liaisons de l'artère coronaire entre les IgIV et l'infleximab	N = 98 (3 études)	Qualité méthodologique	Modéré	<b>Quantité d'études</b> : 3 études <b>Plan d'étude</b> : 3 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant (3 études), groupes non homogènes (1 étude), traitement concomitant avec de l'aspirine chez tous les participants (2 études), beaucoup d'arrêt de participants au cours de l'étude (1 étude) <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Modéré
			Cohérence	Modéré	Les trois études suggèrent qu'aucune différence sur les liaisons de l'artère coronaire n'est observée entre les IgIV et l'infleximab.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV semble similaire à l'infleximab sur les liaisons des artères coronaires.	



**Question de recherche :** Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à l'infliximab sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de la maladie de Kawasaki et résistants à un premier traitement aux IgIV?

**Population :** Enfants atteints de la maladie de Kawasaki et résistants à un premier traitement aux IgIV

**Intervention :** IgIV

**Comparaison :** Infliximab

Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Infliximab	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Généralisabilité	Modéré	Les trois études japonaise, américaine et coréenne ont été réalisées sur une population adéquate.	

**Tableau E-12 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome de Susac**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV comparativement à un échange plasmatique sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome de Susac?							
<b>Population</b> : Personnes atteintes du syndrome de Susac							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : échange plasmatique							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Échange plasmatique	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Amélioration des symptômes de la maladie</b>	Aucune différence SS entre le traitement aux IgIV et l'échange plasmatique (1 étude)	N = 29 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, horizon temporel vague, aucun test statistique, traitement concomitant possible (immunosuppresseur), aucune information sur la gravité de la maladie chez les différents participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble similaire à l'échange plasmatique sur l'amélioration des symptômes de la maladie.
			Généralisabilité	Faible			L'étude américaine a été réalisée sur une population adéquate.
<b>Stabilisation des symptômes de la maladie</b>	Aucune différence SS entre le traitement aux IgIV et l'échange plasmatique (1 étude)	N = 29 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participant, horizon temporel vague, aucun test statistique, traitement concomitant possible (immunosuppresseur), aucune information sur la gravité de la maladie chez les différents participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV semble similaire à l'échange plasmatique sur la stabilisation des symptômes de la maladie.
			Généralisabilité	Faible			L'étude américaine a été réalisée sur une population adéquate.

# ANNEXE F

## Effets indésirables des IgIV rapportés dans les monographies

**Tableau F-1 Effets indésirables rapportés dans les monographies des préparations d'immunoglobulines intraveineuses**

Nom commercial des Ig	Effets indésirables décrits dans la rubrique Mises en garde et précautions	Généralités des effets indésirables pour tous les produits d'immunoglobulines et pour toutes les indications	Pharmacovigilance
<b>GAMMAGARD LIQUID®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction anaphylactique ainsi qu'une diminution de la tension artérielle surtout dans le cas de patients qui possèdent des anticorps anti-IgA ou qui présentent un déficit en IgA.</li> <li>- Effets indésirables graves de dysfonction rénale, en particulier avec les produits contenant du sucrose qui comprennent une insuffisance rénale aiguë, une nécrose tubulaire aiguë, une néphropathie tubulaire proximale et une néphrose osmotique.</li> <li>- Hémolyse et anémie hémolytique</li> <li>- Œdème pulmonaire non cardiogénique liée à la perfusion</li> <li>- Néphrose osmotique</li> <li>- Accidents thrombotiques et thromboemboliques</li> <li>- Syndrome de méningite aseptique</li> <li>- Hyperprotéinémie et augmentation de la viscosité sérique</li> <li>- Interférence avec les analyses de laboratoire</li> <li>- Décès</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réactions légères à modérées en cas de perfusion d'IgIV : céphalées, fièvre, fatigue, frissons, bouffées vasomotrices, étourdissement, urticaire, respiration sifflante ou oppression, nausées, vomissement, tremblements, maux de dos, douleur thoracique, crampes musculaires et modification de la tension artérielle.</li> <li>- Observation de cas de méningites aseptiques réversible, d'anémie hémolytique ou d'hémolyse réversible et de rares cas de réactions cutanées transitoires avec des Ig normales humaines.</li> <li>- Observation de cas d'augmentation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë.</li> <li>- Très rarement : réactions thromboemboliques telles qu'un infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles hématologiques et du système lymphatique : hémolyse</li> <li>- Troubles du système immunitaire : choc anaphylactique, réaction anaphylactique et hypersensibilité</li> <li>- Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et tremblements</li> <li>- Troubles vasculaires : infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde et hypotension</li> <li>- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire, œdème pulmonaire et dyspnée</li> <li>- Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale</li> <li>- Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose</li> <li>- Troubles généraux et réaction au point d'administration : douleur thoracique et frissons</li> <li>- Évaluation : réaction positive au test de Coombs, et diminution de la saturation en oxygène</li> <li>- Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention : atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion.</li> </ul>
<b>PRIVIGEN®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cas rares de réactions d'hypersensibilité particulièrement chez les patients avec des anticorps anti-IgA</li> <li>- Événement thromboembolique comme les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes</li> <li>- Hypertension avec une hausse de la pression artérielle systolique et/ou de la pression artérielle diastolique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frissons, maux de tête, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, chute de la tension artérielle et lombalgie modérée.</li> <li>- Chute de la tension artérielle</li> <li>- Choc anaphylactique</li> <li>- Cas de méningite aseptique</li> <li>- Rare cas de réactions cutanées</li> <li>- Réactions hémolytiques et dans de rares cas une anémie hémolytique</li> <li>- Augmentation du taux sérique de créatinine ou insuffisance rénale aiguë</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction aux perfusions : hypersensibilité, changement de la tension artérielle, dyspnée, frissons et fièvre, tachycardie, malaise/douleur thoracique, bouffées vasomotrices</li> <li>- Hématologiques : anémie hémolytique, jaunisse/hyperbilirubinémie, hémoglobinurie/hématurie/chromaturie, insuffisance rénale aiguë</li> <li>- Neurologiques : céphalées, méningite aseptique photophobie et étourdissements</li> <li>- Tégumentaires : Urticaire, prurit et érythème</li> <li>- Respiratoire : Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)</li> </ul>

Nom commercial des Ig	Effets indésirables décrits dans la rubrique Mises en garde et précautions	Généralités des effets indésirables pour tous les produits d'immunoglobulines et pour toutes les indications	Pharmacovigilance
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémolyse, Anémie hémolytique retardée et Dysfonction ou insuffisance rénale liée à l'hémolyse</li> <li>- Cas rares de méningite aseptique</li> <li>- Dysfonction et insuffisance rénale aiguë, la néphropathie osmotique et le décès</li> <li>- Œdème pulmonaire non cardiogénique (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel TRALI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Très rarement : syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel et des réactions thromboemboliques telles que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde</li> </ul>	
<b>GAMUNEX® et IGIV nex®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rares cas d'effondrement de la tension artérielle ainsi qu'un tableau clinique d'anaphylaxie.</li> <li>- Événements thromboemboliques tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse</li> <li>- Hémolyse ou anémie hémolytique ou réaction hémolytique</li> <li>- Rares cas de méningite à liquide clair</li> <li>- Dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale aiguë, néphrose osmotique et la mort</li> <li>- Œdème pulmonaire non cardiogénique (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel TRALI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Élévation des taux de créatinine et d'azote uréique du sang</li> <li>- Anxiété, bouffées vasomotrices, respiration sifflante, crampes abdominales, myalgies, arthralgie, étourdissements et éruptions cutanées</li> <li>- Rares cas d'anémie hémolytique et d'hémolyse modérée ou grave</li> <li>- Réaction allergique/anaphylactique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets indésirables très rares : méningite à liquide clair</li> <li>- Effets indésirables rares : anémie hémolytique et hémolyse</li> </ul>
<b>PANZYGA®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Événements thromboemboliques comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde.</li> <li>- Hémolyse et anémie hémolytique</li> <li>- Méningite aseptique</li> <li>- Insuffisance rénale aiguë</li> <li>- Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel</li> <li>- Hypersensibilité dans de rares cas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maux de tête, une douleur abdominale, fièvre, nausées, vomissements et fatigue.</li> <li>- Troubles respiratoires : Apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), Syndrome respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI), cyanose, hypoxémie, oedème pulmonaire, dyspnée, bronchospasmes</li> <li>- Cardiovasculaire : Arrêt cardiaque, collapsus vasculaire, hypotension</li> <li>- Neurologique : Coma, évanouissement, convulsion</li> <li>- Système tégumentaire : Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse, myalgie, respiration sifflante</li> <li>- Hématologiques : Pancytopenie, leucopénie, test de Coombs direct</li> <li>- Troubles généraux / Organisme entier : frissons solennels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Affections du sang et du système lymphatique : pancytopenie</li> <li>- Affections immunitaires : choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, angioœdème, œdème facial, réaction allergique et hypersensibilité</li> <li>- Troubles métaboliques et nutritionnels : surcharge hydrique, hyponatrémie</li> <li>- Affections psychiatriques : agitation, confusion, anxiété et nervosité</li> <li>- Affections du système nerveux : coma perte de conscience, crise d'épilepsie, encéphalopathie, accident vasculaire cérébral, ictus, migraine, trouble de la parole, paresthésie, photophobie et tremblements</li> <li>- Affections cardiaques : infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angine de poitrine, bradycardie, palpitations et cyanose</li> <li>- Affections vasculaires : thrombose, insuffisance circulatoire périphérique ou collapsus, hypotension, phlébite et pâleur</li> <li>- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë,</li> </ul>

Nom commercial des Ig	Effets indésirables décrits dans la rubrique Mises en garde et précautions	Généralités des effets indésirables pour tous les produits d'immunoglobulines et pour toutes les indications	Pharmacovigilance
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastro-intestinaux : Dysfonction hépatique</li> <li>- Insuffisance rénale : dysfonction ou insuffisance rénale</li> </ul>	<p>insuffisance respiratoire, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, bronchospasme, dyspnée, hypoxie et respiration sifflante</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Affections gastro-intestinales : diarrhée</li> <li>- Affection hépatobiliaire : dysfonction hépatique</li> <li>- Affection de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, exfoliation de la peau, érythème, dermatite, eczéma, urticaire, eczéma érythémateux, alopecie et prurit.</li> <li>- Affection du système musculosquelettique et du tissu conjonctif : dorsalgie, douleur aux extrémités, douleur cervicale et spasmes musculaires</li> <li>- Affections rénales et urinaires : insuffisance rénale aiguë, néphropathie osmotique, douleur rénale</li> <li>- Affections générales et troubles au point d'administration : malaise thoracique, bouffées vasomotrices, malaise apparenté à la grippe, sensation de chaleur, œdème, hyperhidrose, malaise, léthargie, sensation de brûlure, réaction au point de perfusion</li> <li>- Examens exploratoires : diminution de la saturation en oxygène, fausse élévation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, résultat positif au test de Coomb</li> <li>- Lésion, empoisonnement et complications interventionnelles : syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)</li> </ul>

# ANNEXE G

## Modalités d'usage des IgIV provenant des guides de pratique clinique

**Tableau G-1 Modalités d'usage des IgIV provenant des guides de pratique clinique pour les 34 indications rhumatologiques retenues**

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
<b>1- Polyarthrite rhumatoïde</b>					
R-U 2011	Indication for which IVIG is not recommended				
Canada 2018	IVIG is not recommended. <b>Do Not Do Recommendation</b>				
Australie 2020	Condition for which Ig is not supported. The use of Ig therapy is not supported for rheumatoid arthritis because there is insufficient evidence of benefit and preferable alternative therapies are available for treatment of this condition. Conflicting evidence of benefit (Category 2c)				
Perez 2017	n.d.	May provide benefit (Severe rheumatoid arthritis and Felty Syndrome) <b>Evidence Category IIb Strength of recommendation B</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>2- Arthrite juvénile idiopathique</b>					
R-U 2011	Systemic juvenile idiopathic arthritis : Immune-mediated disorders with limited evidence of immunoglobulin efficacy				
Canada 2018	There is insufficient evidence to recommend a dose. Once the patient's condition has stabilized, consider titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.	There is insufficient evidence to recommend for or against IVIG. IVIG may be considered in exceptional circumstances when patients do not respond to primary standard therapy. <b>Do Not Know Recommendation</b>	Continued use of IVIG should be based on objective measures of effectiveness established at the outset of treatment.	These measures should be assessed no later than 6 months after initiation of treatment and at least annually thereafter.	If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.
Australie 2020	Absence de recommandation				
Perez 2017	n.d.	May provide benefit <b>Evidence Category Ia Strength of recommendation A</b> In children with JIA (Juvenile idiopathic arthritis) not responding to other forms of therapy, high-dose IVIG may be a consideration.	n.d.	n.d.	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
<b>3- Maladie de Still de l'adulte</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	There is insufficient evidence to recommend a dose. Once the patient's condition has stabilized, consider titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.	There is insufficient evidence to recommend for or against IVIG. IVIG may be considered in exceptional circumstances when patients do not respond to primary standard therapy. <b>Do Not Know Recommendation</b>	Continued use of IVIG should be based on objective measures of effectiveness established at the outset of treatment.	These measures should be assessed no later than 6 months after initiation of treatment and at least annually thereafter.	If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued. F
Australie 2020	Absence de recommandation				
Perez 2017	n.d.	May provide benefit <b>Evidence Category IIb Strength of recommendation B</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>4-Cryopyrinopathies</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
<b>5- Dermatomyosite (mise à jour à partir de janvier 2017)</b>					
R-U 2011 <i>Recommandation élaborée avant 2017</i>	2 doses of IVIG (2 g/kg given over several days) 6 weeks apart; restarted at relapse and repeated using the time to relapse as the interval between courses	Diagnosis of myositis by a neurologist, rheumatologist, or immunologist of : Patient with polymyositis (PM) or dermatomyositis (DM) who have significant muscle weakness; OR dysphagia and have not responded to corticosteroids and other immunosuppressive agents; OR patients with inclusion body myositis (IBM) who have dysphagia affecting nutrition (NOT patient with rapidly progressive IBM)	1- Improvement in functional scores (ADLs) or quantitative muscle scores OR Medical Research Council (MRC) muscle assessment; OR up and go 10-m walk (in secs) 2- Stabilisation of disease as defined by stable ADLs or quantitative muscle scores OR MRC muscle assessment OR up and go 10-m walk after previous evidence of deterioration in one of these scores	n.d.	n.d.
Canada 2018	<b>Dermatomyositis Adult :</b> 2 g/kg adjusted body weight divided over 2 days, every 4 weeks. Once the patient's condition has stabilized, consider	<b>Dermatomyositis Adult :</b> IVIG should be considered for patients who do not respond to first-line therapies. In severe or life-threatening situations, e.g., dysphagia, it may be part of first line therapy. <b>Dermatomyositis pediatric :</b>	<b>Dermatomyositis Adult and pediatric :</b> Continued use of IVIG should be based on objective measures of	<b>Dermatomyositis Adult and pediatric :</b> These measures should be assessed no later than 6	<b>Dermatomyositis Adult and pediatric :</b> If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.</p> <p><b>Dermatomyositis pediatric :</b> 2 g/kg adjusted body weight divided over 2 to 5 days, every 2 weeks for 3 to 5 cycles, and then every 4 weeks.</p> <p>Once the patient's condition has stabilized, consider titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.</p>	<p>IVIg should be considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in addition to corticosteroids and/or immunosuppressives: <ul style="list-style-type: none"> <li>o at the outset of treatment; or</li> <li>o when the response is suboptimal;</li> </ul> </li> <li>• for persistent skin disease when the muscle disease is otherwise well controlled.</li> </ul>	<p>effectiveness established at the outset of treatment.</p>	<p>months after initiation of treatment and at least annually thereafter.</p>	
<p>Australie 2020</p>	<p><b>Induction Dose (IVIg)</b> - 2 g/kg in 2 to 5 divided doses.</p> <p><b>Maintenance Dose (IVIg)</b> - 0.4–1 g/kg, 4–6 weekly. A maximum total dose of 1g/kg may be given in any four weeks period. This can be administered in weekly divided doses, provided the total maximum is not exceeded.</p> <p>Most patients do not require long term therapy and progressive reduction in dosing should be considered.</p> <p>The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient.</p>	<p>Treatment of significant muscle weakness or dysphagia unresponsive to corticosteroids and other immunosuppressant agents in adults with biopsy-proven polymyositis (PM) or <b>dermatomyositis (DM)</b> or necrotising autoimmune myopathy (NAM) or children with clinical, biochemical and imaging abnormalities consistent with definite PM or DM or NAM.</p> <p>Insufficient data (Category 4a) A diagnosis must be made by an Immunologist, Neurologist or a Rheumatologist.</p> <p>In adults, biopsy-proven PM, <b>DM</b> or NAM; or in children, diagnostic muscle biopsy or demonstration of the following three characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o characteristic rash;</li> <li>o elevated muscle enzymes;</li> <li>o typical MRI scan abnormalities</li> </ul> <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Significant muscle weakness, as measured in an adult by a Medical Research Council (MRC) sum score of 55 points or less; or in a child by the Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) to a value of 44 points or less</li> <li>OR</li> <li>- Significant dysphagia limiting dietary intake with involvement of pharyngeal muscles as demonstrated by video-fluoroscopy unless speech pathology assessment indicates that</li> </ul>	<p>Documentation of clinical efficacy is necessary for continuation of Ig therapy. Clinical effectiveness of Ig therapy may be assessed by:</p> <p><b>On review of the initial authorisation period</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Improvement in muscle weakness compared to the qualifying assessment as measured in adults by an increase in the Medical Research Council (MRC) sum score; or in children by an increase in the Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) score of at least two points</li> <li>OR</li> <li>- Improvement in symptoms of dysphagia compared to the qualifying assessment as assessed by speech pathology, tolerance of food textures and/or reduced episodes of aspiration</li> </ul> <p><b>On review of a continuing authorisation period</b></p>	<p>IVIg should be used for up to four months (induction plus three maintenance cycles) before determining whether the patient has responded.</p> <p>Review by a neurologist, rheumatologist, or immunologist is required within four months and annually thereafter.</p>	<p>If there is no benefit after this treatment, IVIg therapy should be abandoned. Cessation of Ig therapy should be considered at each review once stable or when alternative immunosuppressant agents have been commenced and are effective and the patient is stable.</p>



Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<p>video fluoroscopy in the particular patient is associated with an unacceptable risk of aspiration AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unresponsive to corticosteroid treatment OR</li> <li>- Unable to tolerate corticosteroids due to unacceptable side effects or significant toxicity OR</li> <li>- Corticosteroid therapy is contraindicated AND</li> <li>- At least two immunosuppressant agents (one of which should be corticosteroids) have been used and are ineffective or have been commenced but not yet become effective OR</li> <li>- Immunosuppressant medication is contraindicate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stabilisation or continued improvement in muscle weakness and symptoms as measured by the Medical Research Council (MRC) sum score or Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) score greater than or equal to the previous review score OR</li> <li>- Patient with severe disease continues to report post infusion improvement with end-of-cycle deterioration and additional immunosuppressant agents have been commenced OR</li> <li>- Stabilisation of, or continued improvement in symptoms of dysphagia compared to the previous review assessment as measured by speech therapy, improved tolerance of food texture and/or reduced episodes of aspiration AND</li> <li>- A trial of Ig weaning towards cessation of Ig therapy is planned for patients who are clinically stable to identify those in remission or a reason provided as to why a trial is not planned.</li> </ul> <p>For stable patients on maintenance treatment, review by a specialist is required at least annually. Most patients do not require long term therapy and progressive reduction in dosing should be considered.</p>		

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
De Souza 2019 Brésil	<p>The use of intravenous immunoglobulin (<b>dose of 2 g/kg divided into 2 to 5 days</b>) is considered for refractory cases of SAM or when immunosuppressive drugs are contra-indicated, such as during of an infectious process (B).</p> <p>Initially, GC dose reduction is suggested and, subsequently, in the maintenance of clinical and laboratory parameters, a reduction in the doses of immunosuppressive/ immunomodulatory drugs can be attempted. There is no predetermined treatment duration (B)</p>	<p>Evidence suggests that <b>the treatment of refractory cases of SAM</b> (systemic autoimmune myopathies) with <b>intravenous immunoglobulin</b>, tacrolimus, cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, abatacept, tocilizumab and rituximab, as monotherapy or in combination, appear to improve muscle strength, CK levels and lung function. However, more controlled studies with greater numbers of patients for evaluation (<b>degree of recommendation B</b>) of efficacy and tolerability are needed.</p> <p>Evidence points to the benefit of the association of immunosuppressive/ immunomodulatory drugs in patients with SAM, especially in cases of adverse events with the use of GC in monotherapy, the "sparing" effect of GC, or precautions against the failure to obtain a complete clinical response. Agents such as <b>intravenous immunoglobulin</b>, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine and methotrexate, used alone or in combination appear to contribute to improvement in muscle strength, CK levels and lung function, with no significant difference in efficacy between the treatment schemes (azathioprine with methotrexate, cyclosporine with methotrexate and intramuscular methotrexate with oral methotrexate and azathioprine) (<b>degree of recommendation A</b>).</p> <p>Evidence, however, on the efficacy of intravenous immunoglobulin as first-line treatment of SAM is controversial (B) (A).</p> <p>Intravenous immunoglobulin, alone or in combination with immunosuppressive drugs, has a good therapeutic response, mainly in refractory cases (C) (B). Intravenous immunoglobulin is considered in induction for refractory cases of SAM or when</p>	<p>There is no established timeframe that determines how long treatment with immunosuppressive/immuno modulatory drugs should be maintained after GC are discontinued. Follow-up evaluations of these individuals should be scheduled according to clinical evolution and changes observed during treatment monitoring (<b>degree of recommendation B</b>).</p>	<p>There is no established timeframe that determines how long treatment with immunosuppressive/ immunomodulatory drugs should be maintained after GC are discontinued. Follow-up evaluations of these individuals should be scheduled according to clinical evolution and changes observed during treatment monitoring (<b>degree of recommendation B</b>).</p>	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		immunosuppressive drugs are contra-indicated.			
Perez 2017	n.d.	Probably beneficial <b>Evidence Category IIa</b> <b>Strength of recommendation B</b>	n.d.	n.d.	n.d.
Kohsaka 2019 Japon	n.d.	IVIg treatment can be initiated in <b>steroid-resistant dermatomyositis (DM)</b> (recommendation grade: B) and polyomyositis (PM) (recommendation grade: C1) patients.  Relapse of myositis : Increase of GC to 0.5–1.0 mg prednisolone/kg bodyweight per day, or addition of immunosuppressants, <b>IVIg</b> , biological agents (tocilizumab, abatacept, rituximab, or tumor necrosis factor [TNF] inhibitors), and plasmapheresis has been the choice. <b>IVIg (recommendation grade: B)</b>  IVIg is a recommended therapeutic option to treat steroid-resistant dysphagia (recommendation grade: C1).  For severe skin symptoms, systemic administration of dapsone (DDS) (recommendation grade: C1), <b>IVIg (C1)</b> , MTX (C1), MMF (C1), CsA (C1), or Tac (C1) <b>may be considered</b> . IVIg (evidence level V).  For calcinosis remaining after standard treatment of DM, administration of low-dose warfarin, diltiazem hydrochloride, aluminum hydroxide, bisphosphonates, probenecid, <b>IVIg</b> , or surgical therapy <b>should be considered</b> (recommendation grade: C1).	n.d.	n.d.	n.d.
Enders 2017	n.d.	Juvenile dermatomyositis Treatments used for refractory disease include <b>IVIg</b> , cyclophosphamide, CsA, azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF), hydroxychloroquine, tacrolimus, rituximab, infliximab and autologous stem cell transplantation. Intravenous immunoglobulin may be a useful adjunct for resistant disease, particularly when skin features are prominent. (Level 2B-4, strength of the recommendation C, Agreement 100 %.	n.d.	n.d.	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
<b>6- Myosite à corps d'inclusion (mise à jour à partir de janvier 2017)</b>					
R-U 2011 <i>Recommandation élaborée avant 2017</i>	2 doses of IVIG (2 g/kg given over several days) 6 weeks apart; restarted at relapse and repeated using the time to relapse as the interval between courses	Diagnosis of myositis by a neurologist, rheumatologist, or immunologist of : Patient with polymyositis (PM) or dermatomyositis (DM) who have significant muscle weakness; OR dysphagia and have not responded to corticosteroids and other immunosuppressive agents; OR patients with inclusion body myositis (IBM) who have dysphagia affecting nutrition (NOT patient with rapidly progressive IBM)	1- Improvement in functional scores (ADLs) or quantitative muscle scores OR Medical Research Council (MRC) muscle assessment; OR up and go 10-m walk (in secs) 2- Stabilisation of disease as defined by stable ADLs or quantitative muscle scores OR MRC muscle assessment OR up and go 10-m walk after previous evidence of deterioration in one of these scores	n.d.	n.d.
Canada 2018	IBM with dysphagia There is insufficient evidence to recommend a dose. Once the patient's condition has stabilized, consider titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.	Inclusion body myositis (IBM) without dysphagia : IVIG is not recommended. <b>Do Not Do Recommendation</b> IBM with dysphagia: There is inconclusive evidence to recommend for or against IVIG in patients with IBM who have dysphagia affecting function. Given the modest effect identified in a small number of reported patients, expert opinion advises against the use of IVIG in this context. <b>Do Not Know Recommendation</b>	Continued use of IVIG should be based on objective measures of effectiveness established at the outset of treatment.	These measures should be assessed no later than 6 months after initiation of treatment and at least annually thereafter.	If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.
Australie 2020	<b>Induction Dose (IVig)</b> - 2 g/kg in 2 to 5 divided doses <b>Maintenance Dose (IVig)</b> - 0.4–1 g/kg, 4–6 weekly. A maximum total dose of 1g/kg may be given in any 4 week period. This can be administered in weekly smaller doses, provided total maximum is not exceeded. The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient. IVig should be used for up to four months (induction plus three maintenance cycles) before determining whether dysphagia has improved.	Patients with inclusion body myositis (IBM) who have dysphagia limiting dietary intake <b>Evidence of probable benefit – more research needed (Category 2a)</b> A diagnosis must be made by an Immunologist, Neurologist or a Rheumatologist. - Biopsy proven inclusion body myositis (IBM) with dysphagia (unless absolute contraindication) AND - Dysphagia limits dietary intake with involvement of pharyngeal muscles as demonstrated by videofluoroscopy OR - Speech pathology assessment indicates that video fluoroscopy is associated with an unacceptable risk of aspiration for this patient AND - Intolerance for solid dietary textures OR - At least two documented episodes of aspiration for which there is no better explanation	Documentation of clinical effectiveness is necessary for continuation of IVig therapy. Clinical effectiveness of Ig therapy may be assessed by:  <b>On review of the initial authorisation period :</b> - Improvement in symptoms of dysphagia including as assessed by speech therapist, improvement in dietary intake and reduction in aspiration episodes, as relevant  <b>On review of a continuing authorisation period :</b>	Review by a neurologist, rheumatologist, or immunologist is required within four months and annually thereafter. IVig should be used for up to four months (induction plus three maintenance cycles) before determining whether dysphagia has improved.	If there is no benefit after this treatment, IVig therapy should be abandoned. Once patients appear stable a trial off treatment should be considered.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
			<p>Continued improvement in or stabilisation of symptoms of dysphagia including improvement in speech therapy assessment and improvement in dietary intake or aspiration episodes, as relevant AND</p> <p>A trial of Ig weaning towards cessation of Ig therapy is planned for patients who are clinically stable or a reason provided as to why a trial is not planned.</p>		
De Souza 2019 Brésil	<p>The use of intravenous immunoglobulin (<b>dose of 2 g/kg divided into 2 to 5 days</b>) is considered for refractory cases of SAM or when immunosuppressive drugs are contra-indicated, such as during of an infectious process (B).</p> <p>Initially, GC dose reduction is suggested and, subsequently, in the maintenance of clinical and laboratory parameters, a reduction in the doses of immunosuppressive/ immunomodulatory drugs can be attempted. There is no predetermined treatment duration (B)</p>	<p>Evidence suggests that <b>the treatment of refractory cases of SAM</b> (systemic autoimmune myopathies) with <b>intravenous immunoglobulin</b>, tacrolimus, cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, abatacept, tocilizumab and rituximab, as monotherapy or in combination, appear to improve muscle strength, CK levels and lung function. However, more controlled studies with greater numbers of patients for evaluation (<b>degree of recommendation B</b>) of efficacy and tolerability are needed.</p> <p>Evidence points to the benefit of the association of immunosuppressive/ immunomodulatory drugs in patients with SAM, especially in cases of adverse events with the use of GC in monotherapy, the "sparing" effect of GC, or precautions against the failure to obtain a complete clinical response.</p> <p>Agents such as <b>intravenous immunoglobulin</b>, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine and methotrexate, used alone or in combination appear to contribute to improvement in muscle strength, CK levels and lung function, with no significant difference in efficacy between the treatment schemes (azathioprine with methotrexate, cyclosporine with methotrexate and intramuscular methotrexate with oral</p>	<p>There is no established timeframe that determines how long treatment with immunosuppressive/immuno modulatory drugs should be maintained after GC are discontinued. Follow-up evaluations of these individuals should be scheduled according to clinical evolution and changes observed during treatment monitoring (<b>degree of recommendation B</b>).</p>	<p>There is no established timeframe that determines how long treatment with immunosuppressive/ immunomodulatory drugs should be maintained after GC are discontinued. Follow-up evaluations of these individuals should be scheduled according to clinical evolution and changes observed during treatment monitoring (<b>degree of recommendation B</b>).</p>	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<p>methotrexate and azathioprine) (<b>degree of recommendation A</b>).</p> <p>Evidence, however, on the efficacy of intravenous immunoglobulin as first-line treatment of SAM is controversial (B) (A).</p> <p>Intravenous immunoglobulin, alone or in combination with immunosuppressive drugs, has a good therapeutic response, mainly in refractory cases (C) (B). Intravenous immunoglobulin is considered in induction for refractory cases of SAM or when immunosuppressive drugs are contraindicated.</p>			
Perez 2017	n.d.	Unlikely to be beneficial <b>Evidence Category Ib</b> <b>Strength of recommendation B</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>7- Myosite nécrosante (mise à jour à partir de janvier 2017)</b>					
R-U 2011 <i>Recommandation élaborée avant 2017</i>	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	<p><b>Induction Dose (IVIg)</b> - 2 g/kg in 2 to 5 divided doses. <b>Maintenance Dose (IVIg)</b> - 0.4–1 g/kg, 4–6 weekly. A maximum total dose of 1g/kg may be given in any four weeks period. This can be administered in weekly divided doses, provided the total maximum is not exceeded. Most patients do not require long term therapy and progressive reduction in dosing should be considered.</p> <p>The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient.</p>	<p>Treatment of significant muscle weakness or dysphagia unresponsive to corticosteroids and other immunosuppressant agents in adults with biopsy-proven polymyositis (PM) or dermatomyositis (DM) or <b>necrotising autoimmune myopathy (NAM)</b> or children with clinical, biochemical and imaging abnormalities consistent with definite PM or DM or NAM.</p> <p>Insufficient data (Category 4a) A diagnosis must be made by an Immunologist, Neurologist or a Rheumatologist.</p> <p>- In adults, biopsy-proven PM, DM or <b>NAM</b>; or in children, diagnostic muscle biopsy or demonstration of the following three characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ characteristic rash;</li> <li>○ elevated muscle enzymes;</li> </ul>	<p>Documentation of clinical efficacy is necessary for continuation of Ig therapy. Clinical effectiveness of Ig therapy may be assessed by:</p> <p><b>On review of the initial authorisation period</b></p> <p>- Improvement in muscle weakness compared to the qualifying assessment as measured in adults by an increase in the Medical Research Council (MRC) sum score; or in children by an increase in the Childhood Myositis Assessment Scale</p>	<p>IVIg should be used for up to four months (induction plus three maintenance cycles) before determining whether the patient has responded. Review by a neurologist, rheumatologist, or immunologist is required within four months and annually thereafter.</p>	<p>If there is no benefit after this treatment, IVIg therapy should be abandoned. Cessation of Ig therapy should be considered at each review once stable or when alternative immunosuppressant agents have been commenced and are effective and the patient is stable.</p>

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ typical MRI scan abnormalities</li> <li>AND</li> <li>- Significant muscle weakness, as measured in an adult by a Medical Research Council (MRC) sum score of 55 points or less; or in a child by the Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) to a value of 44 points or less OR</li> <li>- Significant dysphagia limiting dietary intake with involvement of pharyngeal muscles as demonstrated by video-fluoroscopy unless speech pathology assessment indicates that video fluoroscopy in the particular patient is associated with an unacceptable risk of aspiration AND</li> <li>- Unresponsive to corticosteroid treatment OR</li> <li>- Unable to tolerate corticosteroids due to unacceptable side effects or significant toxicity OR</li> <li>- Corticosteroid therapy is contraindicated AND</li> <li>- At least two immunosuppressant agents (one of which should be corticosteroids) have been used and are ineffective or have been commenced but not yet become effective OR</li> <li>- Immunosuppressant medication is contraindicate.</li> </ul>	<p>(CMAS) score of at least two points OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Improvement in symptoms of dysphagia compared to the qualifying assessment as assessed by speech pathology, tolerance of food textures and/or reduced episodes of aspiration</li> </ul> <p><b>On review of a continuing authorisation period</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stabilisation or continued improvement in muscle weakness and symptoms as measured by the Medical Research Council (MRC) sum score or Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) score greater than or equal to the previous review score OR</li> <li>- Patient with severe disease continues to report post infusion improvement with end-of-cycle deterioration and additional immunosuppressant agents have been commenced OR</li> <li>- Stabilisation of, or continued improvement in symptoms of dysphagia compared to the previous review assessment as measured by speech therapy, improved tolerance of food texture and/or reduced episodes of aspiration AND</li> <li>- A trial of Ig weaning towards cessation of Ig therapy is planned for patients who are clinically stable to identify those in remission or a reason</li> </ul>		

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
			<p>provided as to why a trial is not planned</p> <p>- For stable patients on maintenance treatment, review by a specialist is required at least annually. Most patients do not require long term therapy and progressive reduction in dosing should be considered.</p>		
<p>De Souza 2019 Brésil</p>	<p>The use of intravenous immunoglobulin (<b>dose of 2 g/kg divided into 2 to 5 days</b>) is considered for refractory cases of SAM or when immunosuppressive drugs are contra-indicated, such as during of an infectious process (B).</p> <p>Initially, GC dose reduction is suggested and, subsequently, in the maintenance of clinical and laboratory parameters, a reduction in the doses of immunosuppressive/ immunomodulatory drugs can be attempted. There is no predetermined treatment duration (B)</p>	<p>Evidence suggests that <b>the treatment of refractory cases of SAM</b> (systemic autoimmune myopathies) with <b>intravenous immunoglobulin</b>, tacrolimus, cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, abatacept, tocilizumab and rituximab, as monotherapy or in combination, appear to improve muscle strength, CK levels and lung function. However, more controlled studies with greater numbers of patients for evaluation (<b>degree of recommendation B</b>) of efficacy and tolerability are needed.</p> <p>Evidence points to the benefit of the association of immunosuppressive/ immunomodulatory drugs in patients with SAM, especially in cases of adverse events with the use of GC in monotherapy, the "sparing" effect of GC, or precautions against the failure to obtain a complete clinical response. Agents such as <b>intravenous immunoglobulin</b>, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine and methotrexate, used alone or in combination appear to contribute to improvement in muscle strength, CK levels and lung function, with no significant difference in efficacy between the treatment schemes (azathioprine with methotrexate, cyclosporine with methotrexate and intramuscular methotrexate with oral methotrexate and azathioprine) (<b>degree of recommendation A</b>).</p>	<p>There is no established timeframe that determines how long treatment with immunosuppressive/immuno modulatory drugs should be maintained after GC are discontinued. Follow-up evaluations of these individuals should be scheduled according to clinical evolution and changes observed during treatment monitoring (<b>degree of recommendation B</b>).</p>	<p>There is no established timeframe that determines how long treatment with immunosuppressive/ immunomodulatory drugs should be maintained after GC are discontinued. Follow-up evaluations of these individuals should be scheduled according to clinical evolution and changes observed during treatment monitoring (<b>degree of recommendation B</b>).</p>	<p>n.d.</p>



Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<p>Evidence, however, on the efficacy of intravenous immunoglobulin as first-line treatment of SAM is controversial (B) (A).</p> <p>Intravenous immunoglobulin, alone or in combination with immunosuppressive drugs, has a good therapeutic response, mainly in refractory cases (C) (B).</p> <p>Intravenous immunoglobulin is considered in induction for refractory cases of SAM or when immunosuppressive drugs are contra-indicated.</p>			
<b>8- Polymyosite (mise à jour à partir de janvier 2017)</b>					
R-U 2011 <i>Recommandation élaborée avant 2017</i>	2 doses of IVIG (2 g/kg given over several days) 6 weeks apart; restarted at relapse and repeated using the time to relapse as the interval between courses	Diagnosis of myositis by a neurologist, rheumatologist, or immunologist of : Patient with polymyositis (PM) or dermatomyositis (DM) who have significant muscle weakness; OR dysphagia and have not responded to corticosteroids and other immunosuppressive agents; OR patients with inclusion body myositis (IBM) who have dysphagia affecting nutrition (NOT patient with rapidly progressive IBM)	1- Improvement in functional scores (ADLs) or quantitative muscle scores OR Medical Research Council (MRC) muscle assessment; OR up and go 10-m walk (in secs) 2- Stabilisation of disease as defined by stable ADLs or quantitative muscle scores OR MRC muscle assessment OR up and go 10-m walk after previous evidence of deterioration in one of these scores	n.d.	n.d.
Canada 2018	<p><b>Polymyositis- adult :</b> 2 g/kg adjusted body weight divided over 2 to 5 days, every 4 weeks. Once the patient's condition has stabilized, consider titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.</p> <p><b>Polymyositis- pediatric :</b> There is insufficient evidence to recommend a dose. Once the patient's condition has stabilized, consider titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.</p>	<p><b>Polymyositis- adult :</b> IVIG is recommended for patients who do not respond to first-line therapies. <b>Do Recommendation</b></p> <p><b>Polymyositis- pediatric :</b> There is insufficient evidence to recommend for or against IVIG. <b>Do Not Know Recommendation</b></p>	Continued use of IVIG should be based on objective measures of effectiveness established at the outset of treatment.	These measures should be assessed no later than 6 months after initiation of treatment and at least annually thereafter	If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Australie 2020	<p><b>Induction Dose (IVIg)</b> - 2 g/kg in 2 to 5 divided doses.  <b>Maintenance Dose (IVIg)</b> - 0.4–1 g/kg, 4–6 weekly. A maximum total dose of 1g/kg may be given in any four week period. This can be administered in weekly divided doses, provided the total maximum is not exceeded. Most patients do not require long term therapy and progressive reduction in dosing should be considered.</p> <p>The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient.</p>	<p>Treatment of significant muscle weakness or dysphagia unresponsive to corticosteroids and other immunosuppressant agents in adults with <b>biopsy-proven polymyositis (PM)</b> or dermatomyositis (DM) or necrotising autoimmune myopathy (NAM) or children with clinical, biochemical and imaging abnormalities consistent with definite PM or DM or NAM.  Insufficient data (Category 4a)  A diagnosis must be made by an Immunologist, Neurologist or a Rheumatologist.</p> <p>- In adults, biopsy-proven <b>PM</b>, DM or NAM; or in children, diagnostic muscle biopsy or demonstration of the following three characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ characteristic rash;</li> <li>○ elevated muscle enzymes;</li> <li>○ typical MRI scan abnormalities</li> </ul> <p>AND</p> <p>- Significant muscle weakness, as measured in an adult by a Medical Research Council (MRC) sum score of 55 points or less; or in a child by the Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) to a value of 44 points or less OR</p> <p>- Significant dysphagia limiting dietary intake with involvement of pharyngeal muscles as demonstrated by video-fluoroscopy unless speech pathology assessment indicates that video fluoroscopy in the particular patient is associated with an unacceptable risk of aspiration AND</p> <p>- Unresponsive to corticosteroid treatment OR</p> <p>- Unable to tolerate corticosteroids due to unacceptable side effects or significant toxicity OR</p> <p>- Corticosteroid therapy is contraindicated AND</p> <p>- At least two immunosuppressant agents (one of which should be corticosteroids) have</p>	<p>Documentation of clinical efficacy is necessary for continuation of Ig therapy. Clinical effectiveness of Ig therapy may be assessed by:</p> <p><b>On review of the initial authorisation period</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Improvement in muscle weakness compared to the qualifying assessment as measured in adults by an increase in the Medical Research Council (MRC) sum score; or in children by an increase in the Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) score of at least two points OR</li> <li>- Improvement in symptoms of dysphagia compared to the qualifying assessment as assessed by speech pathology, tolerance of food textures and/or reduced episodes of aspiration</li> </ul> <p>On review of a continuing authorisation period</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stabilisation or continued improvement in muscle weakness and symptoms as measured by the Medical Research Council (MRC) sum score or Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) score greater than or equal to the previous review score OR</li> <li>- Patient with severe disease continues to report post infusion improvement with end-of-cycle deterioration and additional</li> </ul>	<p>IVIg should be used for up to four months (induction plus three maintenance cycles) before determining whether the patient has responded. Review by a neurologist, rheumatologist, or immunologist is required within four months and annually thereafter.</p>	<p>If there is no benefit after this treatment, IVIg therapy should be abandoned. Cessation of Ig therapy should be considered at each review once stable or when alternative immunosuppressant agents have been commenced and are effective and the patient is stable.</p>

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<p>been used and are ineffective or have been commenced but not yet become effective OR</p> <p>- Immunosuppressant medication is contraindicate.</p>	<p>immunosuppressant agents have been commenced OR</p> <p>- Stabilisation of, or continued improvement in symptoms of dysphagia compared to the previous review assessment as measured by speech therapy, improved tolerance of food texture and/or reduced episodes of aspiration AND</p> <p>- A trial of Ig weaning towards cessation of Ig therapy is planned for patients who are clinically stable to identify those in remission or a reason provided as to why a trial is not planned</p> <p>For stable patients on maintenance treatment, review by a specialist is required at least annually. Most patients do not require long term therapy and progressive reduction in dosing should be considered.</p>		
De Souza 2019 Brésil	<p>The use of intravenous immunoglobulin (<b>dose of 2 g/kg divided into 2 to 5 days</b>) is considered for refractory cases of SAM or when immunosuppressive drugs are contra-indicated, such as during of an infectious process (B).</p> <p>Initially, GC dose reduction is suggested and, subsequently, in the maintenance of clinical and laboratory parameters, a reduction in the doses of immunosuppressive/ immunomodulatory drugs can</p>	<p>Evidence suggests that <b>the treatment of refractory cases of SAM</b> (systemic autoimmune myopathies) with <b>intravenous immunoglobulin</b>, tacrolimus, cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, abatacept, tocilizumab and rituximab, as monotherapy or in combination, appear to improve muscle strength, CK levels and lung function. However, more controlled studies with greater numbers of patients for evaluation (<b>degree of recommendation B</b>) of efficacy and tolerability are needed.</p> <p>Evidence points to the benefit of the association of immunosuppressive/ immunomodulatory drugs in patients with SAM, especially in cases of</p>	<p>There is no established timeframe that determines how long treatment with immunosuppressive/immunosuppressive/immunomodulatory drugs should be maintained after GC are discontinued. Follow-up evaluations of these individuals should be scheduled according to clinical evolution and changes observed during treatment monitoring (<b>degree of recommendation B</b>).</p>	<p>There is no established timeframe that determines how long treatment with immunosuppressive/ immunomodulatory drugs should be maintained after GC are discontinued. Follow-up evaluations of these individuals should be scheduled according to clinical evolution and changes observed during treatment monitoring</p>	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>be attempted. There is no predetermined treatment duration (B)</p>	<p>adverse events with the use of GC in monotherapy, the “sparing” effect of GC, or precautions against the failure to obtain a complete clinical response. Agents such as <b>intravenous immunoglobulin</b>, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine and methotrexate, used alone or in combination appear to contribute to improvement in muscle strength, CK levels and lung function, with no significant difference in efficacy between the treatment schemes (azathioprine with methotrexate, cyclosporine with methotrexate and intramuscular methotrexate with oral methotrexate and azathioprine) (<b>degree of recommendation A</b>).</p> <p>Evidence, however, on the efficacy of intravenous immunoglobulin as first-line treatment of SAM is controversial (B) (A).</p> <p>Intravenous immunoglobulin, alone or in combination with immunosuppressive drugs, has a good therapeutic response, mainly in refractory cases (C) (B). Intravenous immunoglobulin is considered in induction for refractory cases of SAM or when immunosuppressive drugs are contra-indicated.</p>		<p>(degree of recommendation B).</p>	
<p>Kohsaka 2019 Japon</p>	<p>n.d.</p>	<p>IVIg treatment can be initiated in steroid-resistant dermatomyositis (DM) (recommendation grade: B) and <b>polyomyositis (PM)</b> (recommendation grade: C1) patients. Relapse of myositis : Increase of GC to 0.5–1.0 mg prednisolone/ kg bodyweight per day, or addition of immunosuppressants, <b>IVIg</b>, biological agents (tocilizumab, abatacept, rituximab, or tumor necrosis factor [TNF] inhibitors), and plasmapheresis has been the choice. <b>IVIg (recommendation grade: B)</b></p> <p>IVIg is a recommended therapeutic option to treat steroid-resistant dysphagia (recommendation grade: C1).</p>	<p>n.d.</p>	<p>n.d.</p>	<p>n.d.</p>

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
<b>9- Lupus érythémateux disséminé</b>					
R-U 2011	SLE without secondary immunocytopenias (including juvenile) : Presumed immune mediated disorders with little or no evidence of efficacy				
Canada 2018	2 g/kg adjusted body weight divided over 2 to 5 days. Long-term therapy can be recommended only in exceptional cases. Once the patient's condition has stabilized, consider titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.	There is insufficient evidence for or against IVIG. IVIG may be considered in exceptional circumstances for SLE when no other treatment options are effective or appropriate. <i>Care should be taken in the setting of connective tissue disease as the infusion of IVIG in patients with high titre rheumatoid factor (RF) has been associated with renal damage.</i> <b>Do Not Know Recommendation</b>	Continued use of IVIG should be based on objective measures of effectiveness established at the outset of treatment.	These measures should be assessed no later than 6 months after initiation of treatment and at least annually thereafter.	If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.
Australie 2020	n.d.	Condition for which Ig is not supported. Evidence of probable benefit – more research needed (Category 2a) The use of Ig therapy is not supported in Systemic lupus erythematosus (SLE) because preferable alternative therapies are available for the treatment of this condition.	n.d.	n.d.	n.d.
Perez 2017	n.d.	May provide benefit <b>Evidence Category III</b> <b>Strength of recommendation D</b>	n.d.	n.d.	n.d.
Enk 2016	<b>Dosing.</b> Again, the only experience available in the conditions listed above is with the standard dose of 2 g/kg bodyweight. This should be adopted as the standard recommendation. <b>Treatment period.</b> Treatment should be administered over a period of 2–5 days. In the case of severe organ involvement such as kidney or heart involvement in particular, the treatment period should be increased to 5 days. <b>Initial duration of treatment.</b> As with the aforementioned conditions, application of IVIg is initially recommended over a period of 6 months <b>Interval between infusion.</b> The initial interval between	<b>Indication.</b> All severe cases of lupus erythematosus can represent an indication for attempted treatment with IVIg if no other treatment options are available. <b>Timing of treatment.</b> The use of IVIg is generally not a first-line treatment option. Previous combination treatment with steroids and another immunosuppressive associated with a poor response or severe complications is considered an indication for the use of IVIg. Again, however, the use of IVIg should not be delayed for too long in conditions such as lupus nephritis to avoid tissue damage. <b>The current guidelines represent consensual expert opinions</b>	<b>Evaluation of treatment efficacy.</b> The focus is again on the clinical evaluation of treatment efficacy. it is only possible to express the general recommendation that improvement in primary organ involvement (e.g. protein excretion in the urine) should be used as an indicator of response. In isolated cases, the pattern of disease-specific autoantibodies such as doublestrand DNA antibodies can be used as an indicator of response in systemic lupus erythematosus.	n.d.	If there has been no response to treatment <input type="checkbox"/> after [6 months], treatment should be discontinued.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>infusions should again be 4 weeks. The interval between the individual bolus infusions can then be increased gradually to 6 weeks. Any additional increase in the interval is not useful because of the half-life of immunoglobulin.</p> <p><b>Duration of treatment.</b> Long-term therapy can be recommended only in exceptional cases.</p>				
<p>Gordon 2018 Royaume-Uni</p>	<p>IVIg, particularly the high-dose regimen, can have some beneficial effects in the short term on disease activity, but has to be continued with intermittent courses for sustained benefit to be seen and only then has steroid-sparing properties.</p>	<p>Treatment: IVIG Main uses (unless contraindications): Refractory severe lupus (including catastrophic APS). <b>Overall SIGN level of evidence: 2- Grade of recommendation: D</b> Recommendations for the management of severe SLE : IVIg (2-/D) and plasmapheresis (3/D) may be considered in patients with refractory cytopaenias, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (1+/B), rapidly deteriorating acute confusional state and the catastrophic variant of APS (SOA 93%).</p> <p>IVIg has been used most in patients with refractory cytopaenias, thrombotic TTP and the catastrophic variant of APS. It can be used in pregnancy (but does not prevent heart block or fetal loss) and in patients with infection. It is rarely indicated as there is not much evidence for its use. Overall, the LOE for IVIG in non-renal severe lupus from 2 systematic reviews (including a meta-analysis, 3 open-label trials, 10 cohort studies and 4 case series) is 2-, and the GOR is D.</p>	<p>n.d.</p>	<p>n.d.</p>	<p>n.d.</p>
<p>Fanouriakis 2019 EULAR</p>	<p>1 g/Kg/day for 1-2 days</p>	<p>Intravenous immunoglobulin (IVIg) may be considered in the acute phase, in cases of inadequate response to high-dose GC or to avoid GC-related infectious complications. Acute treatment of lupus thrombocytopenia includes high-dose GC (including pulses of</p>	<p>n.d.</p>	<p>n.d.</p>	<p>n.d.</p>

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		intravenous methylprednisolone) (4/C) and/or intravenous immunoglobulin G (4/C). Level of agreement mean (SD) 9.95 (0.22) Immunomodulating/immunosuppressive agents can be included in the initial therapy in cases of organ-threatening disease (2b/C). Level of agreement mean (SD) 9.85 (0.48)			
Guideline Development Group – MHSSE 2016 Espagne	We suggest administrating the dose of intravenous of 0,4 g/kg/day for five consecutive days. However, lower dose (for exemple 0,5 g/kg/day one day) may also be effective, except in the case of thrombocytopenia. (Recommendation ✓) We do not recommend the use of intravenous immunoglobulin as maintenance treatment in any of the manifestations of LSE, as there are other therapeutic alternatives with more consolidated effectiveness and lower cost. (Recommendation ✓) We suggest taking the necessary measures to reduce the toxicity risk : adequate infusion rate, avoiding products with high saccharose content, ruling out immunoglobulin A deficiency and carefully considering the risk-benefit balance. We suggest considering the use of thromboprophylaxis with heparin if thrombosis risk factors exist, guaranteeing, adequate hydration. (Recommendation D)	The use of intravenous immunoglobulins would be justified in severe immune life-threatening thrombocytopenia due to active bleeding or when surgical intervention is required or haemorrhagic risk procedure. (Key Recommendation D)  Intravenous immunoglobulin could also be used in patients with high activity whose major organs are compromised in the presence of or suspected severe infection that contraindicates or substantially limits immunosuppressive treatment. (Key recommendation ✓) In cases of <b>refractory nephritis</b> without satisfactory response to the change in first line treatment (cyclophosphamide and mycophenolate), we suggest using rituximab, anticalcineurinics, <b>immunoglobulins</b> , belimumab <b>or drug combinations</b> . (Recommendation D) We do not recommend using intravenous immunoglobulin for treating obstetric manifestations of the antiphospholipid syndrome (Recommendation A) Likewise, in patients with associated renal failure risk factors, we suggest watching over the renal function during the days following the infusion. (Recommendation D)	n.d.	n.d.	n.d.
Aringer 2012 Allemagne, Autriche et Suisse	n.d.	<b>Neuropsychiatric SLE</b> Given the risk of irreversible damage by active disease, rituximab, intravenous immunoglobulin, and immunoabsorption or plasmapheresis should be considered early	n.d.	n.d.	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		for these patients. (Evidence C, mean Agreement 8.8 (2–10)). <b>Haematological manifestations</b> In addition, MMF, cyclosporine A, B cell depletion with rituximab, intravenous immunoglobulin, or immunoadsorption, may be effective. (Evidence C, mean agreement 9.4, range 3–10)			
<b>10- Lupus cutané</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
Kuhn 2017 (EADV)	n.d.	Cutaneous lupus erythematosus (CLE) We do not suggest the use of IVIG for the treatment of CLE.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>11- Lupus néonatal</b>					
R-U 2011	0,4 g/kg every 3 weeks for a total of 5 treatments from weeks 12 through 24 of gestation	Autoimmune congenital heart block (anti-Ro) IVIg therapy can be given during pregnancy when: There is a history of autoimmune congenital heart block in at least one previous pregnancy AND Maternal anti-Ro and/or anti La antibodies are present	Improvement in the degree of heart block at birth	n.d.	n.d.
Canada 2018	There is insufficient evidence to recommend a dose.	Congenital heart block, autoimmune (neonatal lupus) There is insufficient evidence to recommend for or against IVIG <b>Do Not Know Recommendation</b>	Patient response should be documented according to objective measures of effectiveness established at the outset of treatment	n.d.	n.d.
Australie 2020	- <b>Induction Dose (IVIg)</b> - Up to 2g/kg in a single or divided dose. This may be given as two doses of 1g/kg at fortnightly intervals. - <b>Maintenance Dose (IVIg)</b> - 1-2g/kg monthly in single or divided doses. A maximum dose of 2g/kg may be given in any four week period. This might be by divided doses more frequently than monthly. Refer to the current product information sheet for further information on dose,	A diagnosis must be made by an Immunologist, Maternal-Fetal Medicine Specialist or an Obstetrician. <b>Prevention of recurrent autoimmune congenital heart block where maternal SSB (La) and/or SSA (Ro) antibodies are present</b> - Current pregnancy with a history of autoimmune congenital heart block in at least one previous pregnancy AND - Maternal SSB (La)-and/or SSA (Ro)-antibodies are present <b>Maternal therapy for treatment of congenital heart block where maternal SSB (La) and/or SSA (Ro) antibodies are identified</b>	<b>Prevention of recurrent autoimmune congenital heart block where maternal SSB (La) and/or SSA (Ro) antibodies are present :</b> Review is not mandated for this indication however the following criteria may be useful in assessing the effectiveness of Ig therapy. - Absence of symptoms of CHB in fetus and/or live birth of healthy neonate AND - Reduction in the level or absence of maternal SSA	n.d.	n.d.



Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	administration and contraindications.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Current pregnancy and evidence of congenital heart block AND</li> <li>- Maternal SSA (Ro) and/or SSB (La) antibodies are identified AND</li> <li>- Ig therapy will be given concurrently with steroid therapy with or without plasmapheresis OR</li> <li>- Steroid treatment is contraindicated or has resulted in unacceptable side effects or significant toxicity</li> </ul> <p><b>Post-natal treatment of congenital heart block where SSB (La) and/or SSA (Ro) are present</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neonate with congenital heart block AND</li> <li>- SSB (La) and/or SSA (Ro) antibodies are present in the neonate</li> </ul> <p><b>Insufficient data (Category 4a)</b></p>	<p>(Ro) and/or SSB (La) antibodies</p> <p><b>Maternal therapy for treatment of congenital heart block where maternal SSB (La) and/or SSA (Ro) antibodies are identified</b></p> <p>Review is not mandated for this indication however the following criteria may be useful in assessing the effectiveness of Ig therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Congenital heart block has improved in response to Ig therapy AND</li> <li>- Reduction in the level or absence of maternal SSB (La) and/or SSA (Ro) antibodies</li> </ul> <p><b>Post-natal treatment of congenital heart block where SSB (La) and/or SSA (Ro) are present</b></p> <p>Review is not mandated for this indication however the following criteria may be useful in assessing the effectiveness of Ig therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Congenital heart block has improved in response to Ig therapy AND</li> <li>- Reduction in the level or absence of SSA and/or SSB antibodies</li> </ul>		
<b>12- Sclérose systémique diffuse ou limitée</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
Knobler 2017	n.d.	Bioimmunomodulatory agents. Limited information is available for the use of <b>IVIg</b> , rituximab and anti-tumour necrosis factor (TNF) agents in the treatment of SSc (Systemic Sclerosis) overlap syndromes. <b>Severe Systemic sclerosis-myositis :</b>	n.d.	n.d.	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		IVlg + methotrexate + low-dose glucocorticoids;			
<b>13- Sclérodémie localisée (morphée)</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	There is insufficient evidence to recommend a dose. Once the patient's condition has stabilized, consider titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.	There is insufficient evidence to recommend for or against IVIG. It may be considered in exceptional circumstances when patients do not respond to primary standard therapy. <b>Do Not Know Recommendation</b>	Continued use of IVIG should be based on objective measures of effectiveness established at the outset of treatment.	These measures should be assessed no later than 6 months after initiation of treatment and at least annually thereafter.	If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.
Australie 2020	Absence de recommandation				
Knobler 2017	n.d.	Numerous other systemics have been reported in cases of LS (Localized Scleroderma), including cyclosporine A, azathioprine, chloroquine and hydroxychloroquine, phenytoin, colchicine, retinoids, <b>intravenous immunoglobulins (IVlg)</b> , abatacept, infliximab, rituximab or imatinib. <b>These treatments should be reserved to single severe cases with contraindications or failure to standard therapy.</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>14- Fasciite éosinophilique</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
<b>15- Syndrome de Sjögren</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	There is insufficient evidence to recommend a dose. Once the patient's condition has stabilized, consider titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.	There is insufficient evidence to recommend for or against IVIG. <b>Do Not Know Recommendation</b>	Continued use of IVIG should be based on objective measures of effectiveness established at the outset of treatment.	These measures should be assessed no later than 6 months after initiation of treatment and at least annually thereafter.	If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Australie 2018	<p><b>Induction Dose (IVIg)</b> - 1- 2 g/kg in 2-5 divided doses</p> <p><b>Maintenance Dose (IVIg)</b> - 0.4-1g/kg, 4-6 weekly. The amount per dose should be titrated to the individual's response. A maximum dose of 1 g/kg may be given in any 4 week period. This might be small doses more frequently than fortnightly.</p> <p>The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient.</p> <p>IVIg should be used for a maximum period of four months (Induction plus three maintenance cycles) before determining whether the patient has responded.</p>	<p>Condition for which Ig use is in exceptional circumstances only.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Painful small fibre neuropathy</li> <li>• Ataxic sensory neuronopathy</li> <li>• Sensorimotor axonal neuropathy</li> <li>• Autonomic neuropathy</li> </ul> <p>Indications</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Severe, primary Sjögren's syndrome associated neuropathy that is unresponsive to corticosteroid and immunosuppressant therapy</li> <li>- Relapse of Sjögren's syndrome associated neuropathy within six months of trial off Ig therapy</li> </ul> <p><b>Insufficient data (Category 4a)</b></p> <p>Severe, primary Sjögren's syndrome associated neuropathy that is unresponsive to corticosteroid and immunosuppressant therapy:</p> <p>Use this indication for new patients and those that have never trialed off from Ig therapy. Please use the indication Relapse of Sjögren's syndrome associated neuropathy within six months of trial off Ig therapy for responding patients who have relapsed after weaning from Ig therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primary Sjögren's syndrome associated neuropathy without necrotising vasculitis AND</li> <li>- Significant disability due to neuropathy as measured by an adapted Modified Rankin Scale (MRS) score of at least three points AND</li> <li>- Unresponsive to an appropriate trial of corticosteroids OR</li> <li>- Corticosteroids are contraindicated or have resulted in unacceptable side effects or significant toxicity AND</li> <li>- Unresponsive to at least one immunosuppressant agent OR</li> <li>- Immunosuppressant medication is contraindicated</li> </ul> <p>Relapse of Sjögren's syndrome associated neuropathy within six months of trial off Ig therapy:</p>	<p>Documentation of clinical effectiveness is necessary for continuation of IVIg therapy.</p> <p><u>Severe, primary Sjögren's syndrome associated neuropathy that is unresponsive to corticosteroid and immunosuppressant therapy</u></p> <p><b>Clinical effectiveness of Ig therapy can be assessed by:</b></p> <p><b>On review of the initial authorisation period</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Improvement of neuropathy (formally assessed) compared to the qualifying assessment AND</li> <li>- Improvement (or no deterioration) in disability as measured by a decrease of at least one point (or no change) in the adapted Modified Rankin Scale (MRS) score compared to the qualifying assessment</li> </ul> <p><b>On review of a continuing authorisation period</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Improvement in or stabilisation of neuropathy compared to the previous review assessment AND</li> <li>- Improvement in or stabilisation of the degree of disability as measured by the adapted Modified Rankin Scale (MRS) score compared to the previous review assessment AND</li> </ul> <p>- After 12 months on therapy a trial of Ig weaning towards</p>	<p>Review by a neurologist is required within four months of treatment to determine whether the patient has responded. Continuing six monthly reviews may be undertaken by neurologists, rheumatologists or immunologists.</p>	<p>If there is no benefit after this treatment, IVIg therapy should be abandoned.</p> <p>After a year of therapy a trial of Ig weaning should be attempted with a view to cessation within six months unless there is a contraindication to doing so.</p>

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<p>This indication should be used for responding Sjögren's syndrome patients who have relapsed within six months of commencement of a trial off immunoglobulin therapy. For those who have not received Ig therapy previously please use the indication Severe, primary Sjögren's syndrome associated neuropathy that is unresponsive to corticosteroid and immunosuppressant therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioration of proven neuropathy and in the adapted Modified Rankin Scale (MRS) score, of at least one point, in a previously stable patient as compared to the review score prior to the trial off Ig therapy AND</li> <li>- Relapse occurs within six months of the last immunoglobulin dose in a previously responding patient</li> </ul>	<p>cessation of Ig therapy is planned or a reason provided as to why a trial is not planned</p> <p><u>Relapse of Sjögren's syndrome associated neuropathy within six months of trial off Ig therapy</u></p> <p>Once a patient has relapsed when trialled off Ig treatment, a second line immunomodulatory agent should be strongly considered as additional therapy.</p> <p><b>Clinical effectiveness of Ig therapy may be assessed by:</b></p> <p><b>On review of the initial authorisation period</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Improvement of neuropathy (formally assessed) compared to the qualifying assessment for this relapse indication AND</li> <li>- Improvement in disability (or no further deterioration) as measured by a decrease of at least one point (or no change) in the adapted Modified Rankin Scale (MRS) score compared to the qualifying assessment</li> </ul> <p><b>On review of a continuing authorisation period</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Improvement in or stabilisation of neuropathy compared to the previous review assessment AND</li> <li>- Improvement in or stabilisation of the degree of disability as measured by the adapted Modified Rankin</li> </ul>		

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
			<p>Scale (MRS) score compared to the previous review assessment AND</p> <p>- After 12 months on therapy a trial of Ig weaning towards cessation of Ig therapy is planned or a reason provided as to why a trial is not planned</p> <p>- Once a patient has relapsed in the first six months of a trial off therapy, a further trial might be considered after at least one year.</p>		
Price 2017	n.d.	Immunoglobulin treatment is not routinely used in pSS, although it may be effective in Sjögren's associated myositis and neuropathies and its use in these conditions may be justified if the patient has failed to respond to treatment with steroids and conventional immunosuppression. Level of evidence III/C; SOA 9.43 (100%).	n.d.	n.d.	n.d.
Valim 2015 Brésil	n.d.	Patients with ataxic polyneuropathy and sensory ganglioneuronopathy have poorer responses to all treatments(C). Therefore, for these patients, the association of IVIG to the therapeutic regimen with glucocorticoids and immunosuppressive drugs is recommended, in an attempt to achieve a better clinical response(C).	n.d.	n.d.	n.d.
Ramos-Casals EULAR 2019 Europe	IVIg: intravenous immunoglobulins 0.4–2 g/kg 5 days. Level 4	Systemic therapies <b>may be</b> considered for the treatment of active systemic disease ( <b>LoE na; LoA 9.1</b> ) The use of systemic immunomodulatory/ immunosuppressive therapies (glucocorticoids (GCs), antimalarials, immunosuppressive agents, <b>intravenous immunoglobulins</b> and biologics) should be restricted to patients with active systemic disease (see definition in table 2) but only after a careful organ-by-organ	n.d.	n.d.	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		evaluation of both severity and organ damage, since not all patients with active systemic disease will necessarily require systemic therapy ...			
<b>16- Syndrome des antiphospholipides</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	IVIg is not recommended. <b>Do Not Do Recommendation</b>				
Australie 2018	Condition for which Ig is not supported. The use of Ig therapy is not supported for antiphospholipid syndrome (non-obstetric) because there is insufficient evidence of benefit and preferable alternative therapies are available for the treatment of this condition. Nil (Category 4b)				
Perez 2017	n.d.	May provide benefit for anti-phospholipid antibody syndrome in pregnancy <b>Evidence Category Ib</b> <b>Strength of recommendation B</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>17- Syndrome de chevauchement – connectivité mixte</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
<b>18- Syndrome de Sneddon</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
<b>19- Artérite de Takayasu</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
<b>20- Artérite temporale</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
<b>21- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite</b>					
R-U 2011	Systemic vasculitides and ANCA disorders: Immune-mediated disorders with limited evidence of immunoglobulin efficacy				
Canada 2018	2 g/kg adjusted body weight divided over 2 to 5 days, every 4 weeks. Once the patient's condition has stabilized, consider titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.	IVIG may be considered for patients with nervous system <sup>5</sup> or cardiac disorders who do not respond to primary standard therapy. <b>Do Recommendation</b>	Continued use of IVIG should be based on objective measures of effectiveness established at the outset of treatment.	These measures should be assessed no later than 6 months after initiation of treatment and at least annually thereafter.	If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.
Australie 2019	Six months treatment is authorised for patients in the first instance  <b>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression</b>  Induction Dose - 2 g/kg in 2 to 5 divided doses Maintenance Dose - 0.4-1g/Kg 4 to 6 weekly. The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient.  <b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b>  Induction Dose - 2 g/kg in divided doses	Condition for which Ig use is in exceptional circumstances only  Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression  Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy  A diagnosis must be made by an Immunologist, Nephrologist or a Rheumatologist  <b>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression</b>  For responding patients who have relapsed after previous Ig therapy please use the indication Relapse in Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy.  - Active MPO or PR3 positive vasculitis confirmed by serology and an ANCA-test result above the normal reference range AND	While review is not mandated for this condition, reporting of clinical outcome data is strongly encouraged as demonstrated clinical response to Ig therapy is required for eligibility for further authorisation, should the patient relapse in the future.  <b>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression</b>  <u>Clinical effectiveness of Ig therapy may be assessed by:</u>  Reduction in at least one indicator of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) level, ANCA Level or Birmingham vasculitis activity score (BVAS)	<b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b>  Six monthly review by a rheumatologist, immunologist or nephrologist is required to assess evidence of clinical benefit	<b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b> Once the patient has been in clinical remission for two years after relapse, cessation of Ig therapy should be considered.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>Maintenance Dose - 0.4-1g/Kg 4 to 6 weekly. The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Persistent active disease as assessed by at least two reactive indicators of: Birmingham vasculitis activity score (BVAS) version 3 (v3), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) AND</li> <li>- Persistent disease despite standard corticosteroid therapy for at least six months OR</li> <li>- Corticosteroid therapy is contraindicated or has resulted in unacceptable side effects or significant toxicity AND</li> <li>- No response at least three months after a trial of treatment with Rituximab OR</li> <li>- Rituximab is contraindicated AND</li> <li>- At least two other immunosuppressant agents have been trialled in addition to corticosteroids and Rituximab OR</li> <li>- Immunosuppressant medication is contraindicated or has resulted in unacceptable side effects or significant toxicity</li> </ul> <p><b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b></p> <p>For new patients and those that have never received Ig therapy, please use the indication ANCA positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical improvement in response to six months of Ig treatment was demonstrated previously as measured by a reduction in at least one of ESR, CRP or ANCA level or BVAS version 3 (v3) or another indicator of active disease compared to pre-treatment levels AND</li> <li>- Current evidence of a relapse of active necrotising vasculitis as measured by reactivity in at least one of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), ANCA level, Birmingham vascular</li> </ul>	<p>reduced by 50 percent or more, or other indicator of active disease compared to the qualifying value.</p> <p><b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b></p> <p><u>Clinical effectiveness of Ig therapy may be assessed by:</u></p> <p>On review of the initial authorisation period</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduction in at least one indicator of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) level, ANCA level or Birmingham vasculitis activity score (BVAS) or other indicator of active disease compared to the qualifying value for this indication AND</li> <li>- Improvement in clinical symptoms in response to Ig treatment</li> </ul> <p>On review of a continuing authorisation period</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stabilisation of at least one indicator of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) level, ANCA level or Birmingham vasculitis activity score (BVAS) or other indicator of active disease compared to the previous review score AND</li> <li>- Improvement or stabilisation in clinical</li> </ul>		



Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<p>activity score (BVAS) Version 3 (v3) or another indicator of active disease AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unresponsive to previous Rituximab therapy OR</li> <li>- Rituximab is contraindicated AND</li> <li>- At least two other immunosuppressant agents have been trialled in addition to corticosteroids and Rituximab OR</li> <li>- Immunosuppressant medication is contraindicated or has resulted in unacceptable side effects or significant toxicity</li> </ul>	<p>symptoms compared to previous review AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A trial of Ig weaning towards cessation of Ig therapy is planned following two years in remission or a reason is provided as to why a trial is not planned</li> </ul>		
Enk 2016	<p><b>Dosing.</b> The recommended dose for the treatment of Kawasaki syndrome in children is again 1.6– 2 g/kg bodyweight per treatment cycle (as bolus infusion or divided into single infusions given over 2– 5 days) in addition to the recommended administration of acetylsalicylic acid with an initial dose of 50 mg/kg bodyweight per day.</p> <p><b>Initial duration of treatment.</b> As with the aforementioned indications, a treatment period of 3–6 months is useful initially in order to obtain a clear idea of the response to treatment.</p> <p><b>Interval between infusion.</b> As described above, treatment should be administered at 4-week intervals initially. If the clinical response is good, the intervals between infusions can be extended gradually to a maximum of 6 weeks. A clear benefit of longer treatment intervals has not been documented.</p> <p><b>Duration of treatment.</b> Treatment should be administered over a period</p>	<p><b>Indication.</b> In patients who do not respond to standard therapy or those with a particularly fulminant progressive disease, IVIg therapy may be considered as an early treatment option.</p> <p><b>Timing of treatment.</b> Treatment in all other indications [than Kawasaki's syndrome] is considered as adjuvant therapy only after failure of immunosuppressive therapy or in the presence of contraindications.</p> <p><b>The current guidelines represent consensual expert opinions</b></p>	<p><b>Evaluation of treatment efficacy.</b> The clinical response should be the main criterion used for evaluating therapeutic efficacy. Because organ involvement is rather heterogeneous, only general recommendations can be expressed here. The pattern of c-reactive protein (CRP) and organ-specific laboratory tests, can be used as indicators of response.</p>	n.d.	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Yates 2016 Europe (EULAR/ERA-EDTA)	n.d.	For patients who fail to achieve remission and have persistent low activity, adjunctive therapy with intravenous immunoglobulin (IVIG) may help patients achieve remission.	n.d.	n.d.	n.d.
Souza 2017 Brésil	IVIg : 2 g/kg divided in 2–5 days	IVIg is an alternative for the induction therapy of AAV patients with active disease at an immunomodulatory dose (i.e. 2 g/kg divided in 2–5 days), in specific scenarios such as in infected AAV patients with persistent disease activity and in patients refractory to standard treatment with glucocorticoids and cyclophosphamide (grade of recommendation B). Additionally, AAV patients with persistent and active disease who present contraindications to cyclophosphamide or rituximab may also benefit from IVIG therapy (grade of recommendation D).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>22. Granulomatose avec polyangéite</b>					
R-U 2011	Systemic vasculitides and ANCA disorders: Immune-mediated disorders with limited evidence of immunoglobulin efficacy				
Canada 2018	2 g/kg adjusted body weight divided over 2 to 5 days. In rare circumstances, longer term therapy may be required.	There is insufficient evidence to recommend for or against IVIG. IVIG may be considered as an option when primary standard therapy is ineffective or contraindicated. <b>Do Not Know Recommendation</b>	In rare circumstances when long-term treatment is required, continued use of IVIG should be based on objective measures of effectiveness established at the outset of treatment.	These measures should be assessed no later than 6 months after initiation of treatment and at least annually thereafter.	If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.
Australie 2019	Six months treatment is authorised for patients in the first instance  <b>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression</b>  Induction Dose - 2 g/kg in 2 to 5 divided doses Maintenance Dose - 0.4-1g/Kg 4 to 6 weekly.	Condition for which Ig use is in exceptional circumstances only  Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression  Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy  A diagnosis must be made by an Immunologist, Nephrologist or a Rheumatologist  <b>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to</b>	While review is not mandated for this condition, reporting of clinical outcome data is strongly encouraged as demonstrated clinical response to Ig therapy is required for eligibility for further authorisation, should the patient relapse in the future.  <b>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and</b>	<b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b>  Six monthly review by a rheumatologist, immunologist or nephrologist is required to assess evidence of clinical benefit	<b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b> Once the patient has been in clinical remission for two years after relapse, cessation of Ig therapy should be considered.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient.</p> <p><b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b></p> <p>Induction Dose - 2 g/kg in divided doses Maintenance Dose - 0.4-1g/Kg 4 to 6 weekly.</p> <p>The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient.</p>	<p><b>corticosteroids and cytotoxic immunosuppression</b></p> <p>For responding patients who have relapsed after previous Ig therapy please use the indication Relapse in Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Active MPO or PR3 positive vasculitis confirmed by serology and an ANCA-test result above the normal reference range AND</li> <li>- Persistent active disease as assessed by at least two reactive indicators of: Birmingham vasculitis activity score (BVAS) version 3 (v3), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) AND</li> <li>- Persistent disease despite standard corticosteroid therapy for at least six months OR</li> <li>- Corticosteroid therapy is contraindicated or has resulted in unacceptable side effects or significant toxicity AND</li> <li>- No response at least three months after a trial of treatment with Rituximab OR</li> <li>- Rituximab is contraindicated AND</li> <li>- At least two other immunosuppressant agents have been trialled in addition to corticosteroids and Rituximab OR</li> <li>- Immunosuppressant medication is contraindicated or has resulted in unacceptable side effects or significant toxicity</li> </ul> <p><b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b></p> <p>For new patients and those that have never received Ig therapy, please use the indication ANCA positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression.</p>	<p><b>cytotoxic immunosuppression</b></p> <p><u>Clinical effectiveness of Ig therapy may be assessed by:</u></p> <p>Reduction in at least one indicator of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) level, ANCA Level or Birmingham vasculitis activity score (BVAS) reduced by 50 percent or more, or other indicator of active disease compared to the qualifying value.</p> <p><b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b></p> <p><u>Clinical effectiveness of Ig therapy may be assessed by:</u></p> <p>On review of the initial authorisation period</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduction in at least one indicator of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) level, ANCA level or Birmingham vasculitis activity score (BVAS) or other indicator of active disease compared to the qualifying value for this indication AND</li> <li>- Improvement in clinical symptoms in response to Ig treatment</li> </ul> <p>On review of a continuing authorisation period</p>		

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical improvement in response to six months of Ig treatment was demonstrated previously as measured by a reduction in at least one of ESR, CRP or ANCA level or BVAS version 3 (v3) or another indicator of active disease compared to pre-treatment levels AND</li> <li>- Current evidence of a relapse of active necrotising vasculitis as measured by reactivity in at least one of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), ANCA level, Birmingham vascular activity score (BVAS) Version 3 (v3) or another indicator of active disease AND</li> <li>- Unresponsive to previous Rituximab therapy OR</li> <li>- Rituximab is contraindicated AND</li> <li>- At least two other immunosuppressant agents have been trialled in addition to corticosteroids and Rituximab OR</li> <li>- Immunosuppressant medication is contraindicated or has resulted in unacceptable side effects or significant toxicity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stabilisation of at least one indicator of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) level, ANCA level or Birmingham vasculitis activity score (BVAS) or other indicator of active disease compared to the previous review score AND</li> <li>- Improvement or stabilisation in clinical symptoms compared to previous review AND</li> <li>- A trial of Ig weaning towards cessation of Ig therapy is planned following two years in remission or a reason is provided as to why a trial is not planned</li> </ul>		
Perez 2017	n.d.	May provide benefit <b>Evidence Category III</b> <b>Strength of recommendation D</b>	n.d.	n.d.	n.d.
Yates 2016 Europe (EULAR/ERA-EDTA)	n.d.	For patients who fail to achieve remission and have persistent low activity, adjunctive therapy with intravenous immunoglobulin (IVIg) may help patients achieve remission.	n.d.	n.d.	n.d.
Souza 2017 Brésil	IVIg : 2 g/kg divided in 2–5 days	IVIg is an alternative for the induction therapy of AAV patients with active disease at an immunomodulatory dose (i.e. 2 g/kg divided in 2–5 days), in specific scenarios such as in infected AAV patients with persistent disease activity and in patients refractory to standard treatment with glucocorticoids and cyclophosphamide (grade of recommendation B). Additionally, AAV patients with persistent and active disease who present contraindications to cyclophosphamide or	n.d.	n.d.	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		rituximab may also benefit from IVIG therapy (grade of recommendation D).			
<b>23- Maladie de Behçet</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	IVIG is not recommended. <b>Do Not Do recommandation</b>				
Australie 2018	Condition for which Ig is not supported. Nil (Category 4b) The use of Ig therapy is not supported for Behçet's disease because there is insufficient evidence of benefit and preferable alternative therapies are available for treatment of this condition.				
<b>24- Maladie de Kawasaki</b>					
R-U 2011	2 g/kg single dose, given over 10–12 hours, in conjunction with high-dose aspirin; a second dose may be given if no response, or if relapse within 48h	Clinical diagnosis of Kawasaki disease by a paediatrician or immunologist <b>Red Short duration level Ia A</b>	Resolution of fever	n.d.	n.d.
Canada 2018	<b>Kawasaki disease adult</b> There is insufficient evidence to recommend a dose. <b>Kawasaki disease pediatric</b> 2 g/kg adjusted body weight over 10 to 12 hours unless cardiac function necessitates the administration of a prolonged or divided treatment dose. A single treatment is usually sufficient. One additional dose may be given if there is ongoing inflammation. A third dose of IVIG is not recommended. ( )	<b>Kawasaki disease adult</b> There is insufficient evidence to recommend for or against IVIG. <b>Do Not Know Recommendation</b>  <b>Kawasaki disease pediatric</b> IVIG is recommended early in Kawasaki disease to prevent coronary artery pathology. <b>Do Recommendation</b>	<b>Kawasaki disease adult</b> Patient response should be documented according to objective measures of effectiveness established at the outset of treatment. <b>Kawasaki disease pediatric</b> Clinical diagnosis of Kawasaki disease by a pediatrician, rheumatologist, or immunologist.	n.d.	n.d.
Australie 2018	Dose (IVIg) - 2 g/kg in a single dose. Given over 10–12 hours, unless impaired cardiac function necessitates the administration of a prolonged treatment dose, usually once only. Re-treatment with 2 g/kg in a single dose may be given when there is ongoing inflammation more than 36 hours after initial Ig dose.	Condition for which Ig has an established therapeutic role Early Kawasaki disease to prevent coronary artery pathology Clear evidence of benefit (Category 1) A diagnosis must be made by an Immunologist, Rheumatologist, Paediatrician, Intensivist, Paediatric Infectious Diseases Physician or a Cardiologist. Clinical diagnosis of Kawasaki disease Therapy should be initiated within 10 days of fever onset if possible; however, children who present after 10 days of fever still should be	Clinical response to Ig therapy	n.d.	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	Expert advice should be sought.	treated if fever or other signs (including raised acute phase markers, such as CRP) of persistent inflammation are present. <b>Clear evidence of benefit (Category 1)</b>			
Perez 2017	n.d.	Definitely beneficial <b>Evidence Category Ia</b> <b>Strength of recommendation A</b> Indication approved by FDA Indicated for the prevention of coronary artery aneurisms associated with Kawasaki disease	n.d.	n.d.	n.d.
Enk 2016	<b>Dosing.</b> The recommended dose for the treatment of Kawasaki syndrome in children is again 1.6– 2 g/kg bodyweight per treatment cycle (as bolus infusion or divided into single infusions given over 2– 5 days) in addition to the recommended administration of acetylsalicylic acid with an initial dose of 50 mg/kg bodyweight per day. <b>Initial duration of treatment.</b> As with the aforementioned indications, a treatment period of 3–6 months is useful initially in order to obtain a clear idea of the response to treatment. <b>Interval between infusion.</b> As described above, treatment should be administered at 4-week intervals initially. If the clinical response is good, the intervals between infusions can be extended gradually to a maximum of 6 weeks. A clear benefit of longer treatment intervals has not been documented. <b>Duration of treatment.</b> Treatment should be administered over a period of 2–5 days, with a longer duration of treatment being associated with fewer side-effects. In the case of systemic vasculitis with renal	<b>Indication.</b> Kawasaki's disease is the only disease in this category for which IVIg is the first-line treatment. <b>Timing of treatment.</b> IVIg is only approved for Kawasaki's syndrome as a first-line treatment.  <b>The current guidelines represent consensual expert opinions</b>	<b>Evaluation of treatment efficacy.</b> The clinical response should be the main criterion used for evaluating therapeutic efficacy. Because organ involvement is rather heterogeneous, only general recommendations can be expressed here. The pattern of c-reactive protein (CRP) and organ-specific laboratory tests, can be used as indicators of response.	n.d.	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>involvement in particular, the infusion rate should be reduced or possibly a reduced dose should be used (e.g. a total of 1 g/kg bodyweight).  <b>Long-term therapy.</b> Long-term therapy with IVIg is recommended <input type="checkbox"/> only in exceptional cases.</p>				
<p>McCrinkle AHA 2017 États-Unis</p>	<p>- IVIg 2 g/kg given as a single intravenous infusion (complete KD criteria)  Patients with complete KD criteria and those who meet the algorithm criteria for incomplete KD should be treated with high-dose IVIG (2 g/kg given as a single intravenous infusion) within 10 days of illness onset but as soon as possible after diagnosis (Class I; Level of Evidence A).  - It is reasonable to administer a second dose of IVIG (2 g/kg) to patients with persistent or recrudescence fever at least 36 hours after the end of the first IVIG infusion (Class IIa; Level of Evidence B).  - Single-dose pulse methylprednisolone should not be administered with IVIG as routine primary therapy for patients with KD (Class III; Level of Evidence B).  - Administration of a longer course of corticosteroids (eg, tapering over 2–3 weeks), together with <b>IVIg 2 g/kg</b> and ASA, may be considered for treatment of high-risk patients with acute KD, when such high risk can be identified in patients before initiation of treatment (Class IIb; Level of Evidence B).  Administration of a longer (eg, 2–3 weeks) tapering course of</p>	<p>- Patients with complete KD criteria and those who meet the algorithm criteria for incomplete KD should be treated with high-dose IVIG (2 g/kg given as a single intravenous infusion) within 10 days of illness onset but as soon as possible after diagnosis (Class I; Level of Evidence A).  - It is reasonable to administer IVIG to children presenting after the 10th day of illness (ie, in whom the diagnosis was missed earlier) if they have either persistent fever without other explanation or coronary artery abnormalities together with ongoing systemic inflammation, as manifested by elevation of ESR (erythrocyte sedimentation rate) CRP (C-reactive protein) (CRP &gt;3.0 mg/dL) (Class IIa; Level of Evidence B).  - IVIG generally should not be administered to patients beyond the tenth day of illness in the absence of fever, significant elevation of inflammatory markers, or coronary artery abnormalities (Class III; Level of Evidence C).   It is reasonable to administer a second dose of IVIG (2 g/kg) to patients with persistent or recrudescence fever at least 36 hours after the end of the first IVIG infusion (Class IIa; Level of Evidence B).</p>	<p>- The ESR is accelerated by IVIG therapy and therefore should not be used to assess response to IVIG therapy. A persistently high ESR alone should not be interpreted as a sign of IVIG resistance (Class III; Level of Evidence C).</p>	<p>n.d.</p>	<p>n.d.</p>

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	prednisolone or prednisone, together with IVIG 2 g/kg and ASA, may be considered in the retreatment of patients with KD who have had recurrent or recrudescence fever after initial IVIG treatment (Class IIb; Level of Evidence B).				
Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease 2014 Japon	<p>I.v. immunoglobulin should be started on or before the seventh day after KD onset. It is essential to quickly reduce inflammation and duration of fever, definitely before illness day 8 or 9, when CAL begin to appear.</p> <p>The suggested IVIG dosage for acute KD is 2 g/kg per day (single use), 1 g/kg per day for 1 or 2 days continuously (modified single use), or 200–400 mg/kg per day, over 3–5 days (divided dosing). Close monitoring and a slower infusion rate are required during the first 30–60 min, given that all the aforementioned products might result in anaphylaxis during treatment. If no adverse reactions occur during the first hour of treatment (rate, 0.01 mg/kg (&lt; per min), the maximum rate 0.03 mg/kg per min) of 2 g/kg may then be used over a course of 12–20 h.</p>	<p>- I.v. immunoglobulin is suitable for almost all cases of typical acute KD, that is, when KD is diagnosed based on the presence of the principal symptoms specified in the criteria of the diagnostic guideline for KD and the patient is at risk for CAL (coronary artery lesions). For patients with symptoms that only partially fulfill the diagnostic criteria, incomplete KD may be diagnosed – if other diseases or conditions can be excluded – after which IVIG should be started as quickly as possible due to the risk of CAL.</p> <p>In cases of less severe KD or spontaneous defervescence, clinicians may refrain from IVIG, in accordance with the considerations detailed in the Ministry of Health Group Committee guidelines for IVIG (Harada score) and disease severity standards established at the physician's institution.</p> <p><b>First-line IVIG treatment: class Ia, grade A.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Additional IVIG treatment in IVIG-resistant patients: class III, grade B.</li> <li>- Combined therapy with IVIG and steroid as first-line treatment for suspected IVIG-resistant patients: class Ib, grade B.</li> </ul>	Markers of systemic inflammation, for example CRP and neutrophil count, should be lowered as well.	n.d.	n.d.
Marchesi 2018 Italie	<p>IVIG must be administered at dose 2 g/kg of body weight in a single infusion, within the first 7th day of illness, anyway within the 10th day.</p> <p>Administration should be performed in 12 h if patient's cardiac function is normal, or in 16–24 h for patients</p>	<p>IVIG should also be administered to children presenting after the 10th day of illness in case of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– persistent fever</li> <li>– no more fever but aneurysms and ongoing systemic inflammation, as shown by elevation of CRP. (V- B)</li> </ul> <p>High-risk KD patients should receive initial therapy with IVIG + ASA + corticosteroid (1</p>	n.d.	n.d.	n.d.



Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	displaying cardiac failure. (I - A)	<p>pulse of intravenous methylprednisolone: 30 mg/kg/ day as a single administration or intravenous prednisone: 2 mg/kg/day, then tapered orally). (I - B)</p> <p>Treatment of non-responder low-risk KD patients is a second bolus of IVIG. Pulses of methylprednisolone (30 mg/kg/day) for 3 consecutive days are suggested in the case of no response. (III - B)</p> <p>Treatment of non-responder high-risk KD patients is a second bolus of IVIG + 3 pulses of methylprednisolone (30 mg/kg/day for 3 consecutive days, followed by prednisolone: 2 mg/kg/day), following gradual reduction of prednisolone dose and its suspension after the resolution of symptoms and normalization of CRP. (I - B)</p>			
De Graeff 2019 SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) Europe	Treatment of KD should include IVIG at a dose of 2 g/kg as a single infusion. (1A - A)	<p>As soon as a patient is diagnosed with KD, treatment should be initiated<sup>a</sup>. This applies to both complete and incomplete KD. (1A - A)</p> <p><sup>a</sup> Treatment should not be delayed while awaiting echocardiography.</p> <p>Corticosteroid treatment should be given to patients with severe KD<sup>a</sup>:</p> <p>(a) Who are IVIG resistant, that is, with ongoing fever and/or persistent inflammation or clinical signs <math>\geq 48</math> h after receiving IVIG as a single dose of 2 g/kg. A second dose of IVIG is at the discretion of the treating physician. (3 - C)</p> <p>All patients diagnosed with KD who are treated with IVIG should be treated with aspirin at a dose of 30_50 mg/kg/day until fever has settled for 48 h, clinical features are improving, and CRP levels are falling. (2A - C)</p>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>25. Polyangéite microscopique</b>					
R-U 2011	Systemic vasculitides and ANCA disorders: Immune-mediated disorders with limited evidence of immunoglobulin efficacy				
Canada 2018	2 g/kg adjusted body weight divided over 2 to 5 days. In rare circumstances, longer term therapy may be required.	There is insufficient evidence to recommend for or against IVIG. IVIG may be considered as an option when primary standard therapy is ineffective or contraindicated. <b>Do Not Know Recommendation</b>	In rare circumstances when long-term treatment is required, continued use of IVIG should be based on objective measures of	These measures should be assessed no later than 6 months after initiation of treatment and at	If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
			effectiveness established at the outset of treatment.	least annually thereafter.	
Australie 2019	<p>Six months treatment is authorised for patients in the first instance</p> <p><b>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression</b></p> <p>Induction Dose - 2 g/kg in 2 to 5 divided doses Maintenance Dose - 0.4-1g/Kg 4 to 6 weekly. The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient.</p> <p><b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b></p> <p>Induction Dose - 2 g/kg in divided doses Maintenance Dose - 0.4-1g/Kg 4 to 6 weekly. The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient.</p>	<p>Condition for which Ig use is in exceptional circumstances only</p> <p>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression</p> <p>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</p> <p>A diagnosis must be made by an Immunologist, Nephrologist or a Rheumatologist</p> <p><b>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression</b></p> <p>For responding patients who have relapsed after previous Ig therapy please use the indication Relapse in Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Active MPO or PR3 positive vasculitis confirmed by serology and an ANCA-test result above the normal reference range AND</li> <li>- Persistent active disease as assessed by at least two reactive indicators of: Birmingham vasculitis activity score (BVAS) version 3 (v3), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) AND</li> <li>- Persistent disease despite standard corticosteroid therapy for at least six months OR</li> <li>- Corticosteroid therapy is contraindicated or has resulted in unacceptable side effects or significant toxicity AND</li> <li>- No response at least three months after a trial of treatment with Rituximab OR</li> </ul>	<p>While review is not mandated for this condition, reporting of clinical outcome data is strongly encouraged as demonstrated clinical response to Ig therapy is required for eligibility for further authorisation, should the patient relapse in the future.</p> <p><b>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression</b></p> <p><u>Clinical effectiveness of Ig therapy may be assessed by:</u></p> <p>Reduction in at least one indicator of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) level, ANCA Level or Birmingham vasculitis activity score (BVAS) reduced by 50 percent or more, or other indicator of active disease compared to the qualifying value.</p> <p><b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b></p> <p><u>Clinical effectiveness of Ig therapy may be assessed by:</u></p>	<p><b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b></p> <p>Six monthly review by a rheumatologist, immunologist or nephrologist is required to assess evidence of clinical benefit</p>	<p><b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b></p> <p>Once the patient has been in clinical remission for two years after relapse, cessation of Ig therapy should be considered.</p>

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rituximab is contraindicated AND</li> <li>- At least two other immunosuppressant agents have been trialled in addition to corticosteroids and Rituximab OR</li> <li>- Immunosuppressant medication is contraindicated or has resulted in unacceptable side effects or significant toxicity</li> </ul> <p><b>Relapse in ANCA positive systemic necrotising vasculitis resistant following response to Ig therapy</b></p> <p>For new patients and those that have never received Ig therapy, please use the indication ANCA positive systemic necrotising vasculitis failing to respond to corticosteroids and cytotoxic immunosuppression.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical improvement in response to six months of Ig treatment was demonstrated previously as measured by a reduction in at least one of ESR, CRP or ANCA level or BVAS version 3 (v3) or another indicator of active disease compared to pre-treatment levels AND</li> <li>- Current evidence of a relapse of active necrotising vasculitis as measured by reactivity in at least one of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), ANCA level, Birmingham vascular activity score (BVAS) Version 3 (v3) or another indicator of active disease AND</li> <li>- Unresponsive to previous Rituximab therapy OR</li> <li>- Rituximab is contraindicated AND</li> <li>- At least two other immunosuppressant agents have been trialled in addition to corticosteroids and Rituximab OR</li> <li>- Immunosuppressant medication is contraindicated or has resulted in unacceptable side effects or significant toxicity</li> </ul>	<p>On review of the initial authorisation period</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduction in at least one indicator of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) level, ANCA level or Birmingham vasculitis activity score (BVAS) or other indicator of active disease compared to the qualifying value for this indication AND</li> <li>- Improvement in clinical symptoms in response to Ig treatment</li> </ul> <p>On review of a continuing authorisation period</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stabilisation of at least one indicator of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) level, ANCA level or Birmingham vasculitis activity score (BVAS) or other indicator of active disease compared to the previous review score AND</li> <li>- Improvement or stabilisation in clinical symptoms compared to previous review AND</li> <li>- A trial of Ig weaning towards cessation of Ig therapy is planned following two years in remission or a reason is provided as to why a trial is not planned</li> </ul>		

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Yates 2016 Europe (EULAR/ERA-EDTA)	n.d.	For patients who fail to achieve remission and have persistent low activity, adjunctive therapy with intravenous immunoglobulin (IVIG) may help patients achieve remission.	n.d.	n.d.	n.d.
Souza 2017 Brésil	IVIg : 2 g/kg divided in 2–5 days	IVIg is an alternative for the induction therapy of AAV patients with active disease at an immunomodulatory dose (i.e. 2 g/kg divided in 2–5 days), in specific scenarios such as in infected AAV patients with persistent disease activity and in patients refractory to standard treatment with glucocorticoids and cyclophosphamide (grade of recommendation B). Additionally, AAV patients with persistent and active disease who present contraindications to cyclophosphamide or rituximab may also benefit from IVIG therapy (grade of recommendation D).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>26- Polyartérite noueuse</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
Perez 2017	n.d.	May provide benefit <b>Evidence Category IIb</b> <b>Strength of recommendation B</b>	n.d.	n.d.	n.d.
Enk 2016	<b>Dosing.</b> The recommended dose for the treatment of Kawasaki syndrome in children is again 1.6– 2 g/kg bodyweight per treatment cycle (as bolus infusion or divided into single infusions given over 2– 5 days) in addition to the recommended administration of acetylsalicylic acid with an initial dose of 50 mg/kg bodyweight per day. <b>Initial duration of treatment.</b> As with the aforementioned indications, a treatment period of 3–6 months is useful initially	<b>Indication.</b> In patients who do not respond to standard therapy or those with a particularly fulminant progressive disease, IVIg therapy may be considered as an early treatment option. <b>Timing of treatment.</b> Treatment in all other indications [than Kawasaki's syndrome] is considered as adjuvant therapy only after failure of immunosuppressive therapy or in the presence of contraindications. <b>The current guidelines represent consensual expert opinions</b>	<b>Evaluation of treatment efficacy.</b> The clinical response should be the main criterion used for evaluating therapeutic efficacy. Because organ involvement is rather heterogeneous, only general recommendations can be expressed here. The pattern of c-reactive protein (CRP) and organ-specific laboratory tests, can be used as indicators of response.	n.d.	n.d.

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>in order to obtain a clear idea of the response to treatment.</p> <p><b>Interval between infusion.</b> As described above, treatment should be administered at 4-week intervals initially. If the clinical response is good, the intervals between infusions can be extended gradually to a maximum of 6 weeks. A clear benefit of longer treatment intervals has not been documented.</p> <p><b>Duration of treatment.</b> Treatment should be administered over a period</p>				
<b>27- Syndrome de Cogan</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
<b>28-Syndrome de vascularite urticarienne hypocomplémentémique</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
<b>29- Syndrome de Susac</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	<p>1 to 2 g/kg adjusted body weight divided over 2 to 5 days, every 4 weeks.</p> <p>Once the patient's condition has stabilized, consider titrating the dose and/or the treatment interval to the lowest dose necessary to maintain clinical effectiveness.</p>	<p>There is insufficient evidence to recommend for or against IVIG.</p> <p><b>Do Not Know Recommendation</b></p>	<p>Continued use of IVIG should be based on objective measures of effectiveness established at the outset of treatment. Effectiveness of IVIG therapy may be difficult to determine due to the fluctuating course of disease.</p>	<p>These measures should be assessed no later than 6 months after initiation of treatment and at least annually thereafter.</p>	<p>If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.</p>

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Australie 2020	<p><b>Induction Dose (IVIg)</b> – Up to 2 g/kg over 2 to 5 days.  <b>Maintenance Dose (IVIg)</b> – 0.5 – 1 g/kg every 2 to 6 weeks.  The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient.</p>	<p>Condition for which Ig use is in exceptional circumstances only</p> <p>Probable or definite Susac syndrome in concurrence with high dose corticosteroids.</p> <p><b>Insufficient data (Category 4a)</b></p> <p>A diagnosis must be made by an Immunologist, Neurologist, Rheumatologist or an Ophthalmologist.</p> <p>- Probable or definite diagnosis of Susac syndrome has been made by the presence of at least two of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Encephalopathy with typical MRI brain changes including corpus callosum lesions or characteristic diffusion weighted imaging (DWI) hyperintense lesions</li> <li>○ New sensorineural hearing loss or tinnitus</li> <li>○ Branch retinal artery occlusions (BRAOs) or ischaemia or arterial wall hyperfluorescence (AWH) on fluorescein angiography AND</li> </ul> <p>- A baseline assessment of disability is conducted as measured by the Modified Rankin Scale (MRS) AND</p> <p>- Corticosteroid therapy is being given concurrently OR</p> <p>-Steroid therapy is absolutely contraindicated</p> <p>IVIg should be used for four months (induction plus three maintenance cycles) before determining whether the patient has responded.</p>	<p>Documentation of clinical effectiveness is necessary for continuation of IVIg therapy.</p> <p>Clinical effectiveness of Ig therapy can be demonstrated by:</p> <p>On review of the initial authorisation period</p> <p>- Stabilisation of, or improvement in the severity of symptoms AND</p> <p>- Stabilisation of, or improvement in disability as measured by the Modified Rankin Scale (MRS) score compared to the qualifying assessment</p> <p>On review of a continuing authorisation period</p> <p>- Improvement in or stabilisation of symptoms compared to the previous review assessment AND</p> <p>- Stabilisation or improvement in disability as measured by the Modified Rankin Scale (MRS) compared to the previous review assessment AND</p> <p>- A trial of weaning towards cessation of Ig therapy is planned once the patient is stable or a reason is provided as to why a trial is not planned.</p>	<p>IVIg should be used for four months (induction plus three maintenance cycles) before determining whether the patient has responded.</p> <p>Review by a neurologist, immunologist rheumatologist or ophthalmologist is required within four months of treatment to determine whether the patient has responded, and annually thereafter.</p> <p>For stable patients on maintenance treatment, review by a neurologist, immunologist, ophthalmologist or rheumatologist is required at least annually.</p>	<p>If there is no benefit after this treatment, IVIg therapy should be abandoned.</p> <p>A trial off IVIg should be attempted after a year of therapy, unless there is a contraindication to doing so, or the patient has previously relapsed after an earlier trial of withdrawal of IVIg.</p>
<b>30- Vasculite à IgA</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	<p>2 g/kg adjusted body weight divided over 2 to 5 days.  In rare circumstances, longer term therapy may be required.</p>	<p>There is insufficient evidence to recommend for or against IVIG. IVIG may be considered as an option when primary standard therapy is ineffective or contraindicated.</p>	<p>In rare circumstances when long-term treatment is required, continued use of IVIG should be based on</p>	<p>These measures should be assessed no later than 6 months after initiation</p>	<p>If clinical effectiveness has not been achieved, IVIG should be discontinued.</p>

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<b>Do Not Know Recommendation</b>	objective measures of effectiveness established at the outset of treatment.	of treatment and at least annually thereafter.	
Australie 2020	Absence de recommandation				
Enk 2016	<p><b>Dosing.</b> The recommended dose for the treatment of Kawasaki syndrome in children is again 1.6– 2 g/kg bodyweight per treatment cycle (as bolus infusion or divided into single infusions given over 2– 5 days) in addition to the recommended administration of acetylsalicylic acid with an initial dose of 50 mg/kg bodyweight per day.</p> <p><b>Initial duration of treatment.</b> As with the aforementioned indications, a treatment period of 3–6 months is useful initially in order to obtain a clear idea of the response to treatment.</p> <p><b>Interval between infusion.</b> As described above, treatment should be administered at 4-week intervals initially. If the clinical response is good, the intervals between infusions can be extended gradually to a maximum of 6 weeks. A clear benefit of longer treatment intervals has not been documented.</p> <p><b>Duration of treatment.</b> Treatment should be administered over a period</p>	<p><b>Indication.</b> In patients who do not respond to standard therapy or those with a particularly fulminant progressive disease, IVIg therapy may be considered as an early treatment option.</p> <p><b>Timing of treatment.</b> Treatment in all other indications [than Kawasaki's syndrome] is considered as adjuvant therapy only after failure of immunosuppressive therapy or in the presence of contraindications.</p> <p><b>The current guidelines represent consensual expert opinions</b></p>	<p><b>Evaluation of treatment efficacy.</b> The clinical response should be the main criterion used for evaluating therapeutic efficacy. Because organ involvement is rather heterogeneous, only general recommendations can be expressed here. The pattern of c-reactive protein (CRP) and organ-specific laboratory tests, can be used as indicators of response.</p>	n.d.	n.d.
<b>31- Vasculite leucocytoclasique</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				

Indicat	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
<b>32- Vasculite lymphocytaire</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
<b>33- Vasculite primaire du système nerveux central</b>					
R-U 2011	Immune-mediated disorders with limited evidence of immunoglobulin efficacy				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				
<b>34- Vasculopathie au levamisole</b>					
R-U 2011	Absence de recommandation				
Canada 2018	Absence de recommandation				
Australie 2020	Absence de recommandation				



**Tableau G-2 Modalités d'usage provenant des monographies pour les préparations d'IgIV homologuée par Santé Canada**

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières
<b>GAMMAGARD LIQUID (IgIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients qui présentent des réactions d'hypersensibilité grave aux Ig humaines.</li> <li>- Chez les personnes qui présentent un déficit important en IgA (IgA&lt;0,05 g/L) et qui peuvent produire des anticorps pouvant provoquer une réaction anaphylactique grave. Des cas d'anaphylaxie associés à l'utilisation de GAMMAGARD LIQUID ont été signalés, même s'il contient peu d'IgA (≤0,14 mg par mL).</li> </ul>	<p>L'administration d'IgIV a été associée à des cas de dysfonction rénale, y compris de néphrite tubulaire aiguë et de néphropathie tubulaire proximale, d'insuffisance rénale aiguë (y compris GAMMAGARD LIQUID), de néphrose osmotique, d'accidents thrombotiques et de décès. Chez les patients avec une prédisposition à une insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à la concentration minimale disponible et au débit de perfusion le plus faible possible. Les préparations d'IgIV contenant du saccharose comme stabilisant ont été responsables d'une large part des cas de dysfonctionnement ou d'insuffisance rénale. Il faut faire preuve de prudence au moment de la prescription et de l'administration des Ig, car certains traitements par IgIV ont été associés à des accidents thrombotique et thromboembolique.</p>	<p>L'innocuité des IgIV chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés, donc les IgIV doivent leur être administrées avec prudence.</p>
<b>PRIVIGEN (IgIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les personnes qui souffrent de déficit sélectif en IgA et chez qui la présence d'anticorps anti-IgA est confirmée.</li> <li>- Chez les patients qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associée à l'administration d'Ig humaine.</li> </ul>	<p>Des cas de dysfonction rénale ou d'insuffisance rénale aiguë, de néphrose osmotique et de décès ont été signalés en association avec l'utilisation d'IgIV humaines. Chez les patients prédisposés à une insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à la vitesse de perfusion la plus lente possible. L'administration d'Ig peut être associée à des événements thrombotiques. Il est donc nécessaire de faire preuve de prudence lors de la prescription et de l'administration des Ig. L'utilisation de Privigen à des patients atteints d'hyperprolémie (types I et II) doit être réalisée avec prudence, car Privigent contient comme stabilisant la L-proline.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Privigen doit être administré aux femmes enceintes et qui allaitent seulement si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation.</li> <li>- Pédiatrie : l'innocuité et l'efficacité de Privigen n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 3 ans atteints d'un déficit immunitaire primaire.</li> <li>Gériatrie : chez les patients âgés de plus de 65 ans qui sont considérés comme présentant un risque accru de développement d'une insuffisance rénale, il est nécessaire de faire preuve de prudence et d'administrer Privigen à la vitesse de perfusion la plus lente.</li> </ul>
<b>GAMUNEX et IGIVnex (produit par le même procédé que Gamunex dans la même société, mais avec le plasma fournit par HQ et SCS) (IgIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant.</li> <li>- Chez les personnes qui ont déjà présentées une réaction anaphylactique ou générale grave aux Ig humaines.</li> <li>- GAMUNEX doit être administré avec une extrême prudence aux personnes qui souffrent d'un déficit sélectif en IgA grave (IGA&lt;0,05 g/L) et chez lesquelles des anticorps anti-IgA sont présents.</li> </ul>	<p>Les IgIV sont associées au dysfonctionnement rénal, à l'insuffisance rénale aiguë, à la néphrose osmotique et à la mort. Une anémie hémolytique, une hémolyse et une réaction hémolytique ont été signalées en association avec l'utilisation de GAMUNEX et d'autres IgIV humaines. L'utilisation d'IgIV a été associée à la survenue d'événements thromboemboliques. Il faut donc user de prudence lors de la prescription et de l'administration d'Ig.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gamunex ne peut être administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue.</li> <li>- Femmes qui allaitent : Les Ig passent dans le lait maternel et peuvent contribuer à la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né.</li> </ul>

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières
<b>PANZYGA (IgIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients qui ont eu une réaction anaphylactique ou générale grave à une préparation d'Ig humaines.</li> <li>- Chez les personnes qui présentent un déficit sélectif en IgA associé à la formation d'anticorps dirigés contre les IgA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preuve d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événements thrombotiques. Il faut donc faire preuve de prudence en prescrivant et en administrant une préparation d'Ig.</li> <li>- Lien entre des cas d'insuffisance rénale aiguë et l'utilisation d'IgIV notamment celles qui contiennent du sucrose Panzyga ne contient pas de sucrose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes enceintes ou qui allaitent : l'innocuité n'a pas été établie au cours d'essais cliniques contrôlés. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence en administrant Panzyga à une femme enceinte ou qui allaite.</li> <li>-Gériatrie : Panzyga devrait être utilisé avec prudence chez les patients de plus de 65 ans à risque accru d'insuffisance rénale.</li> </ul>

## Classification des niveaux de preuve et des forces de recommandation des guides de pratique clinique

**Tableau G-3 Force de recommandation employée par le guide de pratique clinique du Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]**

<b>Do</b> ✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>The Guideline Development Group (GDG) accepted the original recommendation (from the seed guideline), which provided a prescriptive direction to perform the action or used the term “effective” to describe it.</li> <li>The GDG supplemented a recommendation or created a new one, based on their collective professional opinion (with or without additional research evidence), which supported the action.</li> </ul>
<b>Do Not Know</b> ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>The GDG accepted the original recommendation, which did not recommend for or against the action or stated that there was “no evidence,” “insufficient or conflicting evidence,” or “no good evidence” to support its use.</li> <li>The GDG supplemented a recommendation or created a new one, based on their collective professional opinion (with or without additional research evidence), which was equivocal with respect to supporting the action.             <ul style="list-style-type: none"> <li>– “Inconclusive evidence to recommend for or against”: the additional research evidence comprised at least one systematic review presenting conflicting or equivocal results or stating that the evidence in relation to the action was “limited,” “inconclusive,” “inconsistent,” or “insufficient.”</li> <li>– “Insufficient evidence to recommend for or against”: the additional research evidence did not include a systematic review.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Do Not Do</b> x	<ul style="list-style-type: none"> <li>The GDG accepted the original recommendation, which provided a prescriptive direction not to perform the action, used the term “ineffective” to describe it, or stated that the evidence does “not support” it.</li> <li>The GDG supplemented a recommendation or created a new one, based on their collective professional opinion (with or without additional research evidence), which did not support the action.</li> </ul>

**Tableau G-4 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique du Royaume-Uni [Department of Health, 2011]**

**CLASSIFICATION OF EVIDENCE LEVELS**

<b>Ia</b>	Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.
<b>Ib</b>	Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.
<b>IIa</b>	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation.
<b>IIb</b>	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi- experimental study.
<b>III</b>	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.
<b>IV</b>	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities.

**CLASSIFICATION OF GRADES OF RECOMMENDATIONS**

- A.** Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib).
- B.** Requires the availability of well conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation. (Evidence levels IIa, IIb).
- C.** Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence levels III, IV).

**INDICATIONS**

- Red indicates conditions for which treatment is considered the highest priority because of a risk to life without treatment.
- Blue indicates a disease for which there is a reasonable evidence base, but where other treatment options are available. Blue indications will continue to require prior approval of the Immunoglobulin Assessment Panels (IAP).
- Grey indications are those for which the evidence base is weak, in many cases because the disease is rare; IVIg treatment should be considered on a case-by-case basis, prioritised against other competing demands.

<b>Short-term treatment</b>  Three prescribed doses of up to 2 g/kg, given at appropriate clinical intervals	<p>≤3 months</p> <p>The treatment episode ends at 3 months.</p> <p>The National Immunoglobulin Database will record treatment re-initiation as a new treatment episode based on a new panel decision. It is expected that the IAP decision will be influenced by the outcome measures recorded on the database.</p>
<b>Long-term treatment</b>	<p>≥3 months</p> <p>Treatment reviews should be conducted annually.</p> <p>The National Immunoglobulin Database will record treatment re-initiation as a new treatment episode based on a new panel decision. It is expected that the IAP decision will be influenced by the outcome measures recorded on the database.*</p>

\*The primary immunodeficiencies are exempt from funding termination at 1 year.

**Tableau G-5 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de l’Australie [National Blood Authority, 2018]**

Level of evidence categories		
Category	Studies	Evidence
1	High-quality randomised controlled trials (RCTs)	Clear evidence of benefit
2a	Some RCTs and/or case studies	Evidence of probable benefit – more research needed
2b	Some RCTs and/or case studies	Evidence of no probable benefit – more research needed
2c	High-quality RCTs with conflicting results	Conflicting evidence of benefit
3	High-quality RCTs	Clear evidence of no benefit
4a	Small case studies only	Insufficient data
4b	No included studies	-

**Level of recommendation categories**

**I. Conditions for which Ig has an established therapeutic role**

For these conditions, Ig product use is supported by reasonable-quality evidence and expert opinion. For a number of these conditions Ig products are considered a first-line therapy in selected patients and may be the only established treatment option (for example, as replacement therapy in primary immunodeficiency disease). Ig product treatment for conditions identified in this category is funded under the National Policy provided eligibility criteria have been met.

**II. Conditions for which Ig has an emerging therapeutic role**

For these conditions, there is clinical support for Ig product use in selected patients, although the quality of evidence supporting use is variable. For many of these conditions, Ig products are considered a second or third-line therapy only, and are only allowed under the *Criteria* when standard therapies have proven to be ineffective, become intolerable, or are contraindicated. Many of these conditions are rare, and as a result, the evidence of benefit is often incomplete and inconclusive. For other conditions which are often more prevalent, the evidence of benefit is either emerging, uncertain, or conflicting evidence has been identified. In some conditions, Ig products represent a relatively new direction in disease management. More research is required to demonstrate the effectiveness of Ig product treatment in many of these conditions. Ig treatment for conditions identified in this category is funded under the National Policy provided eligibility criteria have been met.

**III. Conditions for which Ig use is in exceptional circumstances only (previously Chapter 7)**

These conditions rarely, if ever, require Ig product use, either because there are safe and effective alternative therapies, or because the evidence of benefit does not justify use in most cases. Ig products are considered to have a therapeutic role only in exceptional circumstances, such as in urgent or life-threatening circumstances, or in circumstances in which significant morbidity would be expected and other clinically appropriate therapies have been exhausted or are contraindicated. Ig product treatment for conditions identified in this category is funded under the National Policy provided eligibility criteria have been met.

**IV. Conditions for which Ig use is not supported (previously Chapter 8)**

For these conditions, there is either evidence of no benefit, insufficient evidence of benefit, or some evidence of benefit but preferred alternative therapies are available. Funding for Ig therapy for these conditions is not supported under the National Policy at this time.

**Tableau G-6 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Ramos-Casals et al., 2020]**

LoE	Design of studies	GoR	Evidence-based recommendations
1	Systematic review of RCTs (1a)	A	Consistent level 1 studies
	Individual RCT (1b)		
2	Systematic review of cohort studies (2a)	B	Consistent level 2 or 3 studies Extrapolations** from level 1 studies
	Individual cohort study (2b)		
	Low-quality* RCT (2b)		
	Outcomes research/ecological studies (2c)		
3	Systematic review of case-control studies (3a)		
	Individual case-control study (3b)		
4	Case-series/retrospective studies	C	Consistent level 4 studies      Extrapolations** from level 2 or 3 studies
	Low-quality* cohort studies		
	Low-quality* case-control studies		
5	Expert opinion	D	Consistent level 5 evidence Troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

*\*Low quality defined according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)*

*\*\*Extrapolations were applied when target population do not meet the PICO criteria (primary SjS patients fulfilling the 2002/2016 criteria): associated SjS, former criteria, mixed populations*

**Tableau G-7 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [De Graeff *et al.*, 2019]**

**Supplementary Table S3: Level of evidence**

	For diagnostic/observational studies	For treatment studies
1A	Meta-analysis of cohort studies	Meta-analysis of randomized controlled trials
1B	Meta-analysis of case-control studies	Randomized controlled trial
2A	Cohort studies	Controlled study without randomisation
2B	Case-control studies	Quasi-experimental study
3	Non-comparative descriptive studies	Descriptive study
4	Expert opinion	Expert opinion

**Supplementary Table S4: Strength of recommendations**

A	Based on level I evidence
B	Based on level II evidence or extrapolated recommendations from level I evidence
C	Based on level III evidence or extrapolated recommendations from level I or II evidence
D	Based on level IV evidence or extrapolated recommendations from level II or III evidence

**Tableau G-8 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [De Souza *et al.*, 2019]**

**Table 2 – Categories of evidence in studies.<sup>9</sup>**

Levels	Evidence
1a	Systematic review and meta-analysis <sup>a</sup> of RCT
1b	At least one RCT with narrow CI
2a	Systematic review and meta-analysis <sup>a</sup> of cohort studies
2b	At least one cohort study or a low quality RCT
3a	Systematic review and meta-analysis <sup>a</sup> of case-control series
3b	At least one case-control study
4	At least one case-series or poor quality cohort and case-control studies
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trials.  
<sup>a</sup> Homogeneity is necessary for meta-analysis.

**Table 3 – Grades of recommendation for each evidence.<sup>9</sup>**

Grades	Definition
A	Consistent level 1 studies
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	Level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

**Tableau G-9 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Fanouriakis *et al.*, 2019]**

Level of evidence and grading of recommendations

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence (LoE)		
LoE	Therapy/Prevention/Etiology/Harm	Risk factors/Prognosis
1a	Systematic reviews of RCT	Systematic review of inception cohort studies
1b	Individual, high-quality RCT	Individual inception cohort study (high quality)
2a	Systematic reviews of cohort studies	Systematic review of retrospective cohort studies or data from RCT
2b	Cohort study or low quality RCT	Retrospective cohort study or data from RCT
2c	"Outcomes" research studies	"Outcomes" research studies
3a	Systematic review of case-control studies	
3b	Case-control studies	
4	Case-series (and poor-quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor-quality prognostic cohort) studies)
5	Expert opinion	Expert opinion
Grading of recommendations, assessment, development and evaluations (GRADE)		
A	Consistent level 1 studies	
B	Consistent level 2 or 3 studies; or extrapolations from level 1 studies	
C	Level 4 studies; or extrapolations from level 2 or 3 studies	
D	Level 5 evidence; or very inconsistent or inconclusive studies of any level	

RCT: Randomized controlled trials

**Tableau G-10 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Kohsaka *et al.*, 2019]**

Levels of evidence were as follows:

- (i) systematic review or randomized controlled trial (RCT) meta-analysis;
- (ii) RCT;
- (iii) nonrandomized comparative study;
- (iva) cohort study;
- (ivb) case-control and cross-sectional studies;
- (v) case report and case series; and
- (vi) expert opinion.

Recommendation grades were classified as follows:

- (i) strongly recommended for use in clinical practice because of strong scientific evidence;
- (ii) recommended for use in clinical practice because of some scientific evidence;
- (iii a) can be considered for use in clinical practice;
- (iii b) should not be considered for use in clinical practice because of no scientific evidence; and
- (iv) recommend against use in clinical practice because of some scientific evidence.

The above coding was established by Medical Information Network Distribution Service, Japan, in 2007



## Tableau G-11 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Gordon *et al.*, 2018]

### SIGN revised grading system for recommendations in evidence based guidelines

SIGN Levels of evidence	SIGN Grades of recommendations
<b>1++</b> High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	<b>A</b> At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results <b>B</b> A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+ <b>C</b> A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results or Extrapolated evidence from studies rated as 2++ <b>D</b> Evidence level 3 or 4 Extrapolated evidence from studies rated as 2+
<b>1+</b> Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias	
<b>1-</b> Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias	
<b>2++</b> High quality systematic reviews of case-control or cohort studies or High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal	
<b>2+</b> Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal	
<b>2-</b> Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal	
<b>3</b> Non-analytic studies, e.g. case reports, case series	
<b>4</b> Expert opinion	

Reproduced from A new system for grading recommendations in evidence based guidelines, Harbour R, Miller J, 323, 334-6, 2001 with permission from BMJ Publishing Group Ltd [1].

## Tableau G-12 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Marchesi *et al.*, 2018]

**Table 1** Level (class) based on study design, defined as follows

class I	meta-analyses or systematic reviews from randomized controlled trials
class II	single randomized controlled trials
class III	nonrandomized controlled trials
class IV	retrospective case-control studies
class V	number of cases without control group
class VI	opinions of committees of experts and authorities

**Table 2** Classification (grade) based on effectiveness, defined as follows

grade A	highly recommended
grade B	recommended
grade C	recommended, but evidence is uncertain
grade D	non recommended
grade E	contraindicated

**Tableau G-13 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Bellutti Enders et al., 2017]**

Agreement indicates percentage of experts that agreed on the recommendation during the final voting round of the consensus meeting.

- 1A meta-analysis of randomised controlled trial;
- 1B randomised controlled study;
- 2A controlled study without randomisation;
- 2B quasi-experimental study;
- 3 descriptive study;
- 4 expert opinion;
- A based on level 1 evidence;
- B based on level 2 or extrapolated from level 1;
- C based on level 3 or extrapolated from level 1 or 2;
- D based on level 4 or extrapolated from level 3 or 4 expert opinion;

**Tableau G-14 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [McCrindle *et al.*, 2017]**

**Table 1. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence**

		SIZE OF TREATMENT EFFECT			
		CLASS I Benefit >>> Risk Procedure/Treatment <b>SHOULD</b> be performed/ administered	CLASS IIa Benefit >> Risk Additional studies with focused objectives needed <b>IT IS REASONABLE</b> to per- form procedure/administer treatment	CLASS IIb Benefit ≥ Risk Additional studies with broad objectives needed; additional registry data would be helpful Procedure/Treatment <b>MAY BE CONSIDERED</b>	CLASS III No Benefit or CLASS III Harm Procedure/ Treatment
ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>
	LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>
	LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>
Suggested phrases for writing recommendations		should is recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	COR III: No Benefit COR III: Harm
Comparative effectiveness phrases†		treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B treatment A should be chosen over treatment B	treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B It is reasonable to choose treatment A over treatment B		is not recommended is not indicated should not be performed/ administered/ other is not useful/ beneficial/ effective

A recommendation with Level of Evidence B or C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in the guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although randomized trials are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

\*Data available from clinical trials or registries about the usefulness/efficacy in different subpopulations such as sex, age, history of diabetes mellitus, history of prior myocardial infarction, history of heart failure, and prior aspirin use.

†For comparative effectiveness recommendations (Class I and IIa; Level of Evidence A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

**Tableau G-15 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Perez *et al.*, 2017]**

**TABLE II.** Categorization of evidence and basis of recommendation

Number	Definition
<b>Evidence category</b>	
Ia	From meta-analysis of RCTs
Ib	From at least one RCT
IIa	From at least one controlled trial without randomization
IIb	From at least one other type of quasi-experimental study
III	From non-experimental descriptive studies such as comparative, correlation or case-control studies
IV	From expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities or both
<b>Strength of recommendation</b>	
A	Based on category I evidence
B	Based on category II evidence or extrapolated from category I evidence
C	Based on category III evidence or extrapolated from category I or II evidence
D	Based on category IV evidence or extrapolated from category I, II or III evidence
NR	Not rated
<b>Ordinal category*</b>	
	Definitely beneficial
	Probably beneficial
	May provide benefit
	Unlikely to provide benefit

\*Consider evidence category and strength of recommendation in clinical decision making regarding benefit of treatment with IVIG or SCIG.

**Tableau G-16 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Price *et al.*, 2017]**

**Level of evidence and determination of recommendation strength**

<b>Level of evidence</b>	
Ia	From meta-analysis of RCTs
Ib	From at least one RCT
IIa	From at least one controlled study without randomization
IIb	From at least one type of quasi-experimental study
III	From descriptive studies such as comparative studies, correlation studies of case-control studies
IV	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
<b>Determination of recommendation strength</b>	
A	Category 1 evidence
B	Category 2 evidence or extrapolated recommendations from category 1 evidence
C	Category 3 evidence or extrapolated recommendations from category 1 or 2 evidence
D	Category 4 evidence or extrapolated recommendations from category 2 or 3 evidence

RCT: randomized controlled trials

**Tableau G-17 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Souza *et al.*, 2017]**

<b>Table 2 – Categories of evidence in studies.<sup>9</sup></b>	
Levels	Evidence
1a	Systematic review and meta-analysis <sup>a</sup> of RCT
1b	At least one RCT with narrow CI
2a	Systematic review and meta-analysis <sup>a</sup> of cohort studies
2b	At least one cohort study or a low quality RCT
3a	Systematic review and meta-analysis <sup>a</sup> of case-control series
3b	At least one case-control study
4	At least one case-series or poor quality cohort and case-control studies
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trials.  
<sup>a</sup> Homogeneity is necessary for meta-analysis.

<b>Table 3 – Grades of recommendation for each evidence.<sup>9</sup></b>	
Grades	Definition
A	Consistent level 1 studies
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	Level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

**Tableau G-18 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Guideline Development Group – MHSSE, 2016]**

## Levels of evidence and recommendation grades

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)<sup>1</sup> levels of evidence and grades of recommendation.

Levels of scientific evidence	
1++	High quality meta-analysis (MA), systematic reviews (SR) of clinical trials or high-quality clinical trials with very little bias risk.
1+	Well-performed MA, SR of clinical trials or well-performed clinical trials with little bias risk.
1-	MA, SR of clinical trials or clinical trials with high bias risk.
2++	High-quality SR of case control or cohort of studies. Well-conducted studies of case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.
2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal.
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal.
3	Non-analytic studies, such as case reports and case series.
4	Expert opinion.
Grades of recommendation	
A	At least one MA, SR or clinical trial classified as 1++ and directly applicable to the target population of the guidelines; or a volume of scientific evidence comprised of studies classified as 1+ and with great consistency between them.
B	A volume of scientific evidence comprised of studies classified as 2++, directly applicable to the target population of the guideline and that show great consistency between them; or scientific evidence extrapolated from studies classified as 1++ or 1+.
C	A volume of scientific evidence comprised of studies classified as 2+, directly applicable to the target population of the guideline and that show great consistency between them; or scientific evidence extrapolated from studies classified as 2++.
D	Scientific evidence of level 3 or 3; or scientific evidence extrapolated from studies classified as 2+.
√*	Recommended practice based on clinical experience and the consensus of the drafting team.

*The studies classified as 1- and 2- must not be used in the recommendations preparation process due to their high bias possibility.*

<sup>1</sup> At times, the development group finds important practical aspects that must be highlighted and for which no scientific evidence has been found. In general these cases are related to some aspects of the treatment that nobody would normally question and they are evaluated as points of "good clinical practice".

**Tableau G-19 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Yates et al., 2016] et [Aringer et al., 2012]**

Recommendations for the management of AAV. A collaboration between the European League Against Rheumatism (EULAR) and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) 2015 Data Supplement.

**Table S1: Categorisation of evidence according to EULAR SOP.**

Category	Evidence
1A	From meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs)
1B	From at least one randomised controlled trial (RCT)
2A	From at least one controlled study without randomisation
2B	From at least one type of quasi-experimental study
3	From descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, or case-control studies
4	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

**Table S2: Strength of recommendations according to EULAR SOP.**

Strength	Directly based on
A	Category 1 evidence
B	Category 2 evidence or extrapolated recommendations from category 1 evidence
C	Category 3 evidence or extrapolated recommendation from category 1 or 2 evidence
D	Category 4 evidence or extrapolated recommendation from category 2 or 3 evidence

**Tableau G-20 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Valim et al., 2015]**

- A: Experimental or observational studies of better consistency.
- B: Experimental or observational studies of lower consistency.
- C: Case reports (non-controlled studies).
- D: Opinion devoid of a critical evaluation, based on consensus, physiological studies, or animal models.

**Tableau G-21 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease, 2014]**

Level (class) based on study design :

These are defined as follows:

- class Ia, systematic reviews, meta-analyses;
- class Ib, randomized controlled trials;
- class IIa, nonrandomized controlled trials;
- class IIb, other quasi-experimental studies;
- class III, non-experimental reports (comparative studies, correlation studies, case studies); and
- class IV, opinions of committees of experts and authorities.

Classification (grade) based on efficacy

These are given as follows:

- grade A, highly recommended;
- grade B, recommended;
- grade C, recommended, but evidence is uncertain;
- grade D, contraindicated.



*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)

