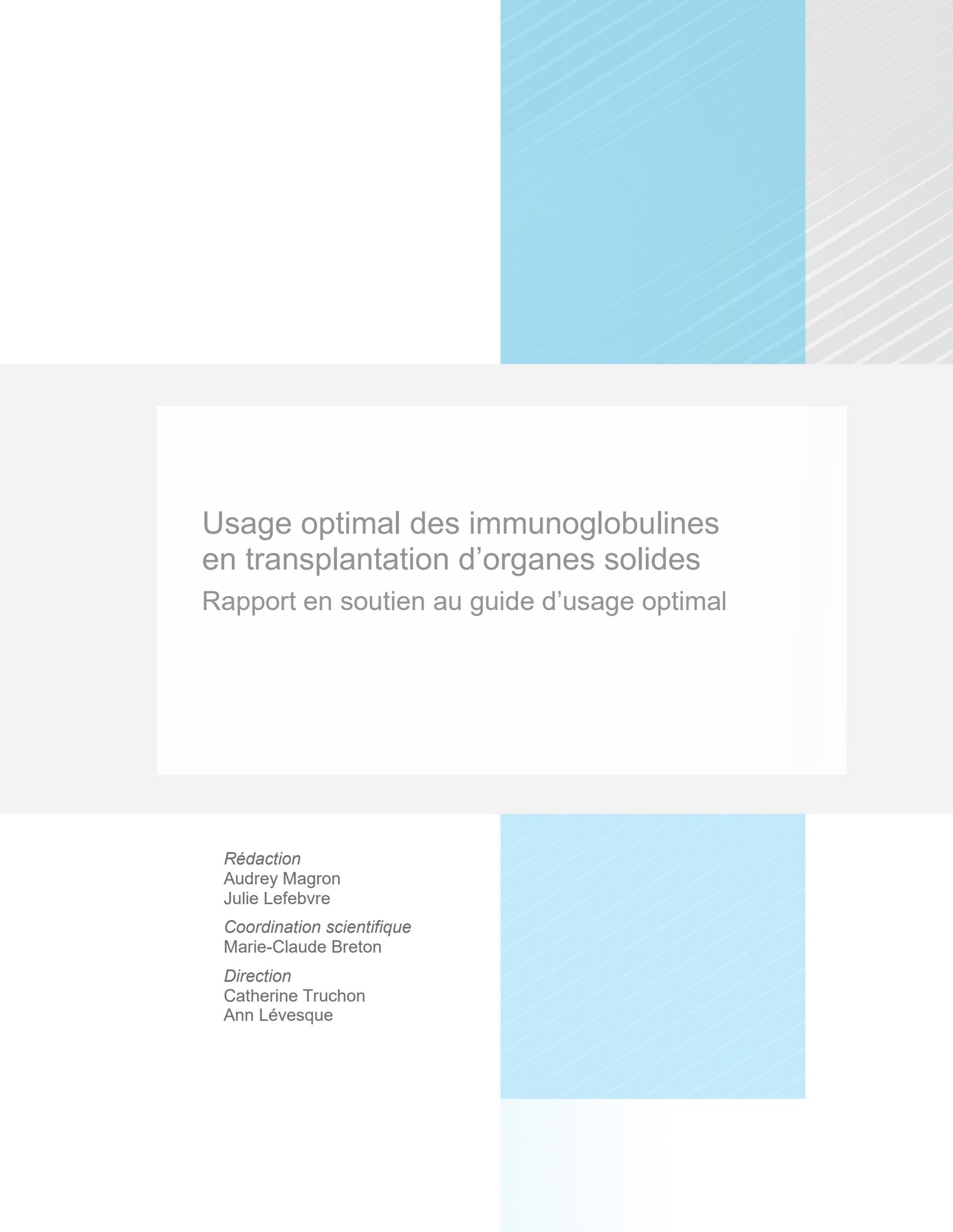


Usage optimal des immunoglobulines  
en transplantation d'organes solides  
Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Une production de l'Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)  
Direction de l'évaluation et de la pertinence  
des modes d'intervention en santé





Usage optimal des immunoglobulines  
en transplantation d'organes solides  
Rapport en soutien au guide d'usage optimal

*Rédaction*

Audrey Magron  
Julie Lefebvre

*Coordination scientifique*

Marie-Claude Breton

*Direction*

Catherine Truchon  
Ann Lévesque



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

### **Membres de l'équipe de projet**

#### **Auteures principales**

Audrey Magron, Ph. D.

Julie Lefebvre, Ph. D.

#### **Coordonnatrice scientifique**

Marie-Claude Breton, Ph. D.

#### **Directrice adjointe, volets scientifiques et transversal**

Ann Lévesque, 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**

Gilles Bordage, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Lucy Boothroyd, révision scientifique  
de traduction

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN :978-2-550-90933-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage optimal des immunoglobulines en transplantation d'organes solides – Rapport en soutien au guide d'usage optimal. Rapport rédigé par Audrey Magron. Québec, Qc : INESSS; 2022. 72 p.

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

## Comité consultatif

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

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

**D<sup>r</sup> Antoine Couture-Cossette**, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

**D<sup>re</sup> Catherine Girardin**, néphrologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal

**D<sup>re</sup> Geneviève Huard**, hépatologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal

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

**D<sup>re</sup> Julie Lesage**, néphrologue, Centre hospitalier universitaire de Québec

**D<sup>re</sup> Me-Linh Luong**, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal

**D<sup>re</sup> Julie Morisset**, pneumologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**D<sup>r</sup> Benjamin Rioux-Massé**, hématologue, médecine transfusionnelle, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame

**D<sup>r</sup> Maxime Tremblay-Gravel**, cardiologue, Institut de cardiologie de Montréal

## Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

**D<sup>r</sup> Michaël Desjardins**, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**D<sup>r</sup> Charles D. Poirier**, pneumologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**D<sup>re</sup> Édith Renoult**, néphrologue, Centre hospitalier de l'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> Hugo Chapdelaine** : membre du comité médical de l'Association des patients immunodéficients du Québec et de la *Canadian immunodeficiencies patient organization*.

**D<sup>r</sup> Michaël Desjardins** : membre du comité sur l'immunisation du Québec.

**D<sup>r</sup> Vincent Laroche** : membre du Comité de biovigilance du Québec et du Comité consultatif national en médecine transfusionnelle.

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

## 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.....	VI
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	X
INTRODUCTION .....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Question décisionnelle et questions clés de recherche .....	3
1.1.1 Question décisionnelle .....	4
1.1.2 Questions d'évaluation .....	5
1.2 Recherche et méthode de synthèse des données issues de la littérature scientifique et des guides de bonne pratique clinique .....	6
1.2.1 Stratégie de repérage de l'information scientifique .....	6
1.2.2 Sélection des publications .....	7
1.2.3 Appréciation des publications.....	8
1.2.4 Extraction de l'information .....	9
1.2.5 Analyse et synthèse des données.....	9
1.2.6 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique .....	9
1.2.7 Aspects cliniques et économiques .....	10
1.3 Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des cliniciens .....	11
1.3.1 Aspects médico-administratifs.....	11
1.3.2 Consultation des parties prenantes.....	11
1.3.3 Méthode d'analyse et de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des cliniciens.....	11
1.3.4 Confidentialité et considérations éthiques.....	12
1.3.5 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles .....	12
1.4 Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve et processus de formulation des recommandations .....	12
1.5 Validation par les pairs .....	13
2 RÉSULTATS .....	14
2.1 Description des documents retenus .....	14
2.2 Efficacité des IgIV .....	15
2.2.1 Prévention du rejet de greffe (personnes hyperimmunisées ou greffe HLA ou ABO incompatible).....	15
2.2.2 Traitement des rejets de greffe (hyperaigu ou aigu ou chronique) .....	19
2.2.3 Traitement ou prévention des infections .....	21
2.3 Innocuité .....	27
2.3.1 Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires.....	27
2.3.2 Effets indésirables dans les monographies.....	28

2.3.3	Avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration .....	29
2.3.4	Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec .....	29
2.3.5	Synthèse.....	30
2.4	Modalités d'usage.....	31
2.4.1	Recommandations issues des guides de pratique clinique .....	31
2.4.2	Aspects cliniques .....	35
2.4.3	Aspects médico-administratifs.....	35
2.4.4	Aspects économiques .....	36
2.4.5	Consultation des parties prenantes.....	36
	DISCUSSION.....	37
	RECOMMANDATIONS CLINIQUES .....	40
	CONCLUSION .....	42
	MISE À JOUR .....	44
	RÉFÉRENCES .....	45
	ANNEXE A.....	51
	Cadre conceptuel de mobilisation des connaissances .....	51
	ANNEXE B.....	52
	Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	52
	ANNEXE C.....	56
	Mandat du comité consultatif .....	56
	ANNEXE D.....	57
	Synthèse des recommandations des guides de bonne pratique clinique, des données contextuelles et de la perspective des cliniciens.....	57

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Liste des indications en transplantation d'organes solides.....	4
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques .....	7
Tableau 3	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents qui présentent des recommandations .....	8
Tableau 4	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique .....	10
Tableau B-1	Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques .....	53
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 .....	55
Tableau D-1	Recommandations des GPC sur l'usage des IgIV pour les 18 indications retenues en transplantation d'organes solides .....	57
Tableau D-2	Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et de la perspective des cliniciens sur l'usage des IgIV pour chacune des indications à l'étude en transplantation d'organes solides .....	59
Tableau D-3	Synthèse des recommandations des guides de pratique clinique, des informations provenant des monographies, des données contextuelles et des perspectives des cliniciens concernant les modalités d'usage des IgIV .....	69



# RÉSUMÉ

## Introduction

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

Le ministère de la Santé et des Services sociaux, à la suggestion du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle du Québec, a donc demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux d'élaborer des recommandations cliniques relatives à l'usage des immunoglobulines humaines non spécifiques en transplantation d'organes solides, sous la forme d'un guide d'usage optimal. Au terme de ce projet, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux a élaboré des recommandations cliniques d'usage optimal des immunoglobulines humaines non spécifiques administrées par voie intraveineuse (IgIV) en transplantation d'organes solides, pour prévenir ou traiter huit infections différentes, ainsi que pour prévenir ou traiter les rejets de greffes chez des enfants ou des adultes qui ont reçu une transplantation d'organe solide (rein, cœur, poumon, foie, pancréas ou intestin grêle).

## Méthodologie

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 de « mobilisation des connaissances », qui consiste à faire l'analyse et l'appréciation des données scientifiques et contextuelles ainsi que de la perspective des cliniciens.

### Données scientifiques

En vue d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des immunoglobulines humaines non spécifiques, chez l'enfant et l'adulte, pour chacune des indications retenues en transplantation d'organes solides, une revue systématique pour chacune des indications retenues a été effectuée à partir de plusieurs bases de données bibliographiques, couvrant la période depuis la date de leur création jusqu'en juin 2021, pour y repérer toutes les études primaires et les revues systématiques avec méta-analyse publiées sur les sujets. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada, les avis de Santé Canada et ceux 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 ont également été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité.

Pour documenter les modalités d'usage des immunoglobulines, une revue systématique de la littérature a été effectuée pour y repérer les lignes directrices, les guides de pratique clinique et tout autre document présentant des recommandations cliniques, publiés entre janvier 2011 et juin 2021, pour l'ensemble des indications à l'étude. La littérature grise ainsi que les monographies officielles des immunoglobulines homologuées par Santé Canada ont également été consultées pour compléter la recherche sur les modalités d'usage des immunoglobulines.

La sélection des documents a été effectuée selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été suivies de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques. Les données ont ensuite été extraites par une professionnelle scientifique et validées par une autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique. Les principaux résultats sur l'efficacité rapportés dans les études retenues ont été formulés selon un énoncé de preuve scientifique résumé. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué à chaque énoncé de preuve, selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Enfin, pour déterminer les caractéristiques principales de chacune des indications à l'étude dans le guide d'usage optimal des immunoglobulines en transplantation d'organes solides, la littérature scientifique et les guides de pratique clinique ont été explorés.

#### Données contextuelles et perspective des cliniciens

Le nombre de personnes traitées et la quantité (exprimée en grammes) d'Ig administrées au cours des années 2018 et 2019 au Québec ont été documentés à l'aide d'un rapport sur leur utilisation réalisé par l'Institut national de santé publique du Québec à partir de l'information extraite de la base de données du système TraceLine<sup>MC</sup>. Le site Web de Santé Canada a été consulté pour connaître le statut d'homologation des IgIV.

L'élaboration des recommandations a été effectuée en collaboration avec le comité consultatif composé d'experts québécois.

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

#### Processus de formulation des recommandations

L'analyse et la synthèse des données scientifiques et contextuelles ainsi que la perspective des cliniciens ont permis de structurer l'argumentaire menant à l'élaboration des recommandations. Seules les recommandations qui ont fait l'objet d'un consensus entre les experts ont été retenues. Les indications en transplantation d'organes solides pour prévenir ou traiter huit infections différentes ainsi que pour prévenir ou traiter les rejets de greffes chez des enfants ou des adultes qui ont reçu une transplantation d'organe solide (rein, cœur, poumon, foie, pancréas ou intestin grêle) ont été classées en quatre catégories d'usage : IgIV recommandées, IgIV envisageables en option de traitement, IgIV non recommandées et données insuffisantes.

## Résultats

Pour les indications à l'étude, les résultats des revues systématiques permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgIV sont efficaces pour traiter un rejet de greffe, dans certaines situations, chez les personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide. La majorité des guides de pratique clinique retenus recommandent également l'usage des IgIV pour traiter un rejet de greffe. Ainsi, les membres du comité consultatif ont déterminé que les IgIV peuvent être recommandées en option de traitement pour traiter un rejet humoral aigu de greffe chez les personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide, mais que les données sont insuffisantes pour recommander les IgIV dans un contexte de rejet humoral chronique de greffe.

La revue systématique de la littérature indique que les IgIV sont inefficaces pour prévenir les rejets de greffe chez les personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide avec un niveau de preuve jugé de modéré à faible. Or, les guides de pratique clinique recommandent l'usage des IgIV pour prévenir un rejet de greffe, dans certaines situations spécifiques, chez les personnes transplantées. Les membres du comité consultatif indiquent également que les IgIV pourraient être envisagées en option de traitement pour prévenir un rejet de greffe chez des personnes qui présentent une hyperimmunisation ou en cas de transplantation HLA ou ABO incompatible. Dans le cas d'une greffe de foie, les membres du comité indiquent également que les IgIV pourraient être envisagées en option de traitement pour prévenir un rejet de greffe chez des personnes qui ont reçu une transplantation HLA ou ABO incompatible. Néanmoins les données sont insuffisantes pour prévenir un rejet de greffe chez les personnes hyperimmunisées, qui ont reçu une greffe de foie.

Les données des revues systématiques indiquent que les IgIV ne sont que peu ou pas efficaces pour quatre indications, soit la prévention des infections au virus d'Epstein-Barr (niveau de preuve faible), le traitement des infections au norovirus (niveau de preuve faible), la prévention et le traitement des infections au polyomavirus BK (niveau de preuve modéré à faible). De plus, les revues systématiques de la littérature n'ont permis de repérer aucune étude primaire et présentent un niveau de preuve insuffisant pour tirer des conclusions concernant le traitement des infections au virus d'Epstein-Barr et la prévention des infections au norovirus. Les recommandations des guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens s'accordent pour ne pas recommander l'usage des IgIV pour la prévention des infections au virus d'Epstein-Barr, au norovirus ou au polyomavirus BK, ainsi que pour le traitement des infections au virus d'Epstein-Barr et au norovirus. Néanmoins, les experts consultés indiquent que les IgIV peuvent être envisagées en option de traitement pour traiter une néphropathie prouvée au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organes solides, notamment si un rejet de greffe concomitant est suspecté chez les personnes qui ont reçu une greffe de rein.

Enfin, les revues systématiques de la littérature n'ont permis de repérer aucune étude primaire et présentent un niveau de preuve insuffisant pour tirer des conclusions concernant le traitement ou la prévention d'une infection respiratoire syncytial, des

infections au parvovirus B19, au virus du Nil occidental, aux adénovirus et au virus HHV-6. Ce constat s'explique par le fait que ces infections sont plutôt rares. À la suite de l'analyse de l'ensemble des données disponibles qui incluent les recommandations des guides de bonne pratique clinique de même que la perspective des cliniciens, les membres du comité consultatif ont indiqué que les données sont insuffisantes pour recommander ou non l'usage des IgIV pour prévenir ou traiter les infections respiratoires et pour traiter les infections au virus du Nil occidental et aux adénovirus. De plus, les membres du comité ne recommandent pas l'usage des IgIV pour prévenir les infections au parvovirus B19, aux adénovirus, au virus du Nil occidental et au virus HHV-6, ni pour traiter les infections au virus HHV-6. Néanmoins, les membres du comité indiquent, en accord avec les lignes directives des guides de pratique clinique, que les IgIV peuvent être envisagées en option de traitement pour traiter une infection au parvovirus B19 chez les personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide.

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

## Conclusions

Des données probantes sur l'efficacité des immunoglobulines humaines non spécifiques étaient disponibles pour une minorité des indications étudiées et le niveau de preuve a été jugé faible ou insuffisant pour 17 des 18 indications à l'étude.

L'appréciation des données scientifiques et contextuelles ainsi que de la perspective des cliniciens a permis d'arriver aux conclusions suivantes :

- l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux recommande que l'usage des IgIV soit envisageable en option de traitement, en traitement de deuxième intention ou dans des situations particulières, pour le traitement d'un rejet de greffe ou la prévention d'un rejet de greffe selon des conditions particuliers d'usage chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide, pour le traitement des infections au parvovirus B19 et au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide;
- l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux ne recommande pas l'usage des IgIV pour la prévention des infections au virus d'Epstein-Barr, au norovirus, au virus HHV-6, au parvovirus B19, au polyomavirus BK, aux adénovirus ou au virus du Nil occidental et pour le traitement des infections au virus d'Epstein-Barr, au norovirus et au virus HHV-6 chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide.

En raison de l'insuffisance des données, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux n'a pas été en mesure de formuler des recommandations concernant l'usage des IgIV pour la prévention d'un rejet de greffe chez les personnes hyperimmunisées qui ont reçu une transplantation de foie, pour le traitement d'un rejet humoral chronique chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide, pour la prévention des infections au virus respiratoire syncytial ou pour le traitement des infections au virus respiratoire syncytial, aux adénovirus et au virus du Nil occidental chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide.

L'usage des IgIV peut être associé à des réactions transfusionnelles habituellement non graves. Des réactions transfusionnelles graves, lesquelles sont rares, ont toutefois été rapportées.

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

# SUMMARY

## Optimal use of immunoglobulin in solid organ transplantation

### Introduction

Nonspecific human immunoglobulins (Igs) are stable products derived from human plasma. Their cost is high, their supply variable, and their use in Québec has been steadily increasing for many years in a number of areas of medicine, including solid organ transplantation. The framework for the use of nonspecific human immunoglobulins is therefore one of the concerns of Québec's *Comité consultatif national de médecine transfusionnelle*, which has called attention to the lack of recommendations concerning their use for most solid organ transplantation indications.

At the suggestion of the *Comité consultatif national de médecine transfusionnelle*, the *Ministère de la Santé et des Services sociaux* asked the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* to develop clinical recommendations concerning the use of nonspecific human immunoglobulins in solid organ transplantation, in the form of an optimal use guide. At the completion of this project, INESSS had developed clinical recommendations for the optimal use of nonspecific human intravenous immunoglobulin (IVIg) in solid organ transplantation to prevent or treat eight different infections and to prevent or treat transplant rejection in pediatric or adult solid organ transplant recipients (kidney, heart, lung, liver, pancreas or small intestine).

### Methodology

In response to the mandate from the *Ministère de la Santé et des Services sociaux*, the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* used a collaborative approach known as "knowledge mobilization". This approach consists of analyzing and assessing scientific and contextual data as well as the perspectives of clinicians.

#### Scientific data

To assess the efficacy and safety of Igs in children and adults for each of the selected solid organ transplantation indications, we conducted a systematic review for each one in several bibliographic databases from the date of their inception to June 2021 to identify all the primary studies and systematic reviews with a meta-analysis published on the subject. The official product monographs for Health Canada-approved Igs, Health Canada and U.S. Food and Drug Administration advisories, and a transfusion accident and incident report published by the *Institut national de santé publique du Québec* were consulted to complete the search concerning safety.

To document the conditions of Ig use, we conducted a systematic literature review to identify guidance documents, clinical practice guidelines and any other items containing clinical recommendations, published between January 2011 and June 2021, for all of the indications of interest. The grey literature and the official product monographs for Health Canada-approved immunoglobulins were also consulted to complete the search concerning the conditions of Ig use.

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

Lastly, to determine the main characteristics of each of the indications of interest in the optimal use guide on immunoglobulins in solid organ transplantation, we explored the scientific literature and clinical practice guidelines.

#### Contextual data and the clinician perspective

The number of persons treated and the quantity (expressed in grams) of Igs administered in Québec in 2018 and 2019 were documented from a report on their use prepared by the *Institut national de santé publique du Québec* using information extracted from the TraceLine™ system database. Health Canada's website was consulted to check the approval status of IVIg.

Recommendations were drawn up in collaboration with the advisory committee consisting of Québec experts.

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

#### Process of constructing recommendations

The analysis and synthesis of the scientific and contextual data as well as the clinician perspective enabled structuring of the arguments leading to the formulation of the recommendations. Only those recommendations for which there was a consensus among the experts were retained. The solid organ transplantation indications for preventing or treating eight different infections and for preventing or treating transplant rejection in pediatric or adult solid organ transplant recipients (kidney, heart, lung, liver, pancreas or small intestine) were divided into four use categories: IVIg recommended, IVIg a possible treatment option, IVIg not recommended, and insufficient data.

## Results

For the indications of interest, the results of the systematic reviews permit the conclusion, with a level of evidence considered low, that IVIg is effective in treating transplant rejection in solid organ transplant recipients in certain situations. Most of the clinical practice guidelines selected also recommend the use of IVIg to treat transplant rejection. The advisory committee's members therefore determined that IVIg may be recommended as a treatment option for acute humoral transplant rejection in solid organ transplant recipients, but that there is insufficient evidence to recommend IVIg in the context of chronic humoral transplant rejection.

The systematic literature review indicates, with a level of evidence considered moderate to low, that IVIg is ineffective in preventing transplant rejection in solid organ transplant recipients. However, the clinical practice guidelines recommend the use of IVIg to prevent transplant rejection in transplant recipients in specific situations. The advisory committee's members also indicated that IVIg could be considered a treatment option for preventing transplant rejection in hyperimmunized individuals or in cases of HLA- or ABO-incompatible transplants. In the case of liver transplantation, the committee members also indicated that IVIg could be considered a treatment option to prevent transplant rejection in HLA- or ABO-incompatible transplant recipients. However, there is insufficient data regarding the prevention of transplant rejection in hyperimmunized individuals who have received a liver transplant.

The data from the systematic reviews indicate that IVIg is only marginally effective or ineffective for four indications: the prevention of Epstein-Barr virus infections (low level of evidence), the treatment of norovirus infections (low level of evidence), and the prevention and the treatment of polyomavirus BK infections (moderate to low level of evidence). In addition, the systematic literature reviews did not yield any primary studies and have an insufficient level of evidence to draw any conclusions regarding the treatment of Epstein-Barr virus infections or the prevention of norovirus infections. The clinical practice guideline recommendations and the clinician perspective are consistent in not recommending the use of IVIg to prevent Epstein-Barr virus, norovirus or BK polyomavirus infections, or to treat Epstein-Barr virus or norovirus infections. Nevertheless, the experts consulted indicated that IVIg may be considered a treatment option for treating confirmed polyomavirus BK nephropathy in solid organ transplant recipients, particularly if concurrent transplant rejection is suspected in a kidney transplant recipient.

Lastly, the systematic literature reviews did not yield any primary studies and have an insufficient level of evidence to draw any conclusions regarding the treatment or prevention of respiratory syncytial infection or parvovirus B19, West Nile virus, adenovirus or HHV-6 infections. This is because these infections are quite rare. Based on the analysis of all available data, which include the clinical practice guideline recommendations and the clinician perspective, the advisory committee's members indicated that the data are insufficient for recommending or not recommending the use of IVIg to prevent or treat respiratory infections or to treat West Nile virus or adenovirus

infections. In addition, they do not recommend the use of IVIg to prevent parvovirus B19, adenovirus, West Nile virus or HHV-6 infections, or to treat HHV-6 infections. Nevertheless, they indicated, as do the clinical practice guidelines, that IVIg may be considered a treatment option for parvovirus B19 infection in solid organ transplant recipients.

Scientific safety data indicate that most transfusion reactions that occur after IVIg administration are not serious. Nevertheless, different serious reactions have been reported in the scientific literature or to Québec hemovigilance system, but these events are rare. Two of them, thromboembolic event and hemolytic reaction, have been the subject of studies and of communications from Health Canada and the Food and Drug Administration in recent years.

## Conclusions

Evidence on the efficacy data of Igs was available for a minority of the indications of interest, and the level of evidence was considered low or insufficient for 17 of these 18 indications.

An assessment of the scientific and contextual data and the clinician perspective led to the following conclusions:

- the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* recommends that IVIg be considered a treatment option, a second-line treatment or, in specific situations, for the treatment of transplant rejection or the prevention of transplant rejection under specific conditions of use in solid organ transplant recipients, and for the treatment of parvovirus B19 or polyomavirus BK infections in solid organ transplant recipients;
- the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* does not recommend the use of IVIg to prevent Epstein-Barr virus, norovirus, HHV-6, parvovirus B19, polyomavirus BK, adenovirus, or West Nile virus infections or to treat of Epstein-Barr virus, norovirus or HHV-6 infections in solid organ transplant recipients.

Because of insufficient data, the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* could not make recommendations concerning the use of IVIg to prevent transplant rejection in hyperimmunized individuals who have received a liver transplant, to treat chronic humoral rejection in solid organ transplant recipients, to prevent respiratory syncytial virus infections or to treat respiratory syncytial virus, adenovirus or West Nile virus infections in solid organ transplant recipients.

The use of IVIg may be associated with transfusion reactions, which are usually not serious. Serious transfusion reactions, which are rare, have, however, been reported.

In conclusion, the recommendations in the optimal use guide on nonspecific human immunoglobulins in solid organ transplantation are in addition to those in the previous guides for neurology, hematology, clinical immunology, dermatology, rheumatology, and infectious diseases, which are intended to reduce the inappropriate use of this resource.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AGREE GRS	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Rating Scale Instrument</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
DBBM	Direction de la biovigilance et de la biologie médicale
ECRA	Essai clinique à répartition aléatoire
ECRNA	Essai clinique à répartition non aléatoire
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
HHV-6	<i>Human Herpesvirus - 6</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
IC	Intervalle de confiance
Ig	Préparation d'immunoglobulines humaines non spécifiques
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
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OKT3	Muromonab-CD3
R-AMSTAR	<i>Revised Assessing of Multiple Systematic Reviews</i>
RC	Rapport de cote
RR	Risque relatif
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 (Ig) sont des produits stables, extraits du plasma humain. L'organisme sans but lucratif Héma-Québec, qui relève du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), est le seul organisme au Québec habilité à fournir des Ig aux établissements de santé. Au Canada, il n'existe pour le moment aucun laboratoire de fractionnement, ce procédé coûteux qui permet d'extraire les Ig du plasma humain. Toutefois, Héma-Québec a pu envoyer aux entreprises de fractionnement, pour l'année 2020-2021, une partie du volume de plasma récolté au Québec, permettant ainsi de combler 27,9 % des besoins en Ig dans la province de Québec, alors que l'autre portion d'Ig distribuée provenait de l'étranger [Héma-Québec, 2021]. La nécessité pour Héma-Québec de s'approvisionner auprès de fournisseurs externes, dont la plupart sont établis aux États-Unis, a pour conséquence un approvisionnement variable et des coûts élevés qui fluctuent suivant le taux de change. De plus, comme la disponibilité du plasma dépend des dons de sang, parfois insuffisants, une pénurie pourrait survenir.

À l'échelle mondiale, le Canada est un des pays où on observe la plus grande utilisation d'Ig par habitant [Santé Canada, 2018]. Au Canada, le Québec est actuellement la province qui administre le plus d'Ig par habitant, et ce, depuis les cinq dernières années [Santé Canada, 2018]. L'usage des Ig au Québec était en croissance constante depuis plusieurs années.

Au Québec, les préparations d'Ig sont utilisées comme traitement pour différentes indications, principalement en immunologie clinique (38,2 %), en neurologie (23,8 %), en hématologie (19,5 %), ou pour d'autres indications (13,4 %) dont la transplantation d'organes solides [INSPQ, 2021].

## Contexte de la demande

Le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), rattaché à la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM), s'est questionné sur l'utilisation appropriée des Ig. Après la publication d'un premier guide d'usage optimal (GUO) des Ig en neurologie par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en 2017 [INESSS, 2017], aucune recommandation récente n'avait été élaborée sur l'usage des Ig dans d'autres spécialités médicales, ce qui pouvait entraîner une utilisation non efficiente de ce produit. C'est pourquoi le MSSS, à la suggestion du CCNMT, a demandé à l'INESSS d'élaborer des recommandations relatives à l'usage optimal des Ig administrées par voie intraveineuse (IgIV) ou sous-cutanée (IgSC) pour les autres spécialités. Jusqu'à maintenant, cinq guides d'usage optimal (GUO) des Ig en hématologie, en immunologie clinique, en dermatologie, en rhumatologie et en infectiologie ont été publiés ou sont en cours de publication par l'INESSS, respectivement en 2019 [INESSS, 2019], en 2020 [INESSS, 2020a; INESSS, 2020b] et en 2021 [INESSS, 2021a; INESSS, 2021b]. C'est en continuité de ce grand chantier que

le présent projet pour l'élaboration de recommandations d'usage optimal des Ig en transplantation d'organes solides s'est amorcé.

L'objectif des travaux réalisés pour produire le présent rapport était d'élaborer des recommandations destinées aux professionnels de la santé et aux décideurs pour favoriser un usage optimal des IgIV en transplantation d'organes solides au Québec. Le GUO a également été élaboré dans le but d'aider les médecins en transplantation et d'autres médecins spécialistes ou qui possèdent une expertise dans la prévention ou le traitement des infections ou des rejets de greffe chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organes solides. De même, le GUO vise à outiller ces professionnels de la santé pour optimiser l'usage des Ig en transplantation d'organes solides et à en assurer l'emploi efficient dans la population cible.

# 1 MÉTHODOLOGIE

Pour répondre à la demande du MSSS et favoriser l'appropriation, la diffusion et l'adoption des recommandations, l'INESSS a choisi une approche collaborative, soit la « mobilisation des connaissances ». Cette approche est fondée sur l'orchestration des différents ordres de savoir et la coproduction des connaissances pour en arriver à une solution concertée avec toutes les parties prenantes concernées et trouver les meilleures façons d'adapter et de transférer les connaissances ainsi produites, notamment par les décideurs, les praticiens, les chercheurs, les gestionnaires et les patients (voir l'[annexe A](#) du présent rapport).

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

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

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

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

## 1.1 Question décisionnelle et questions clés de recherche.

La prévention et le traitement de 8 infections différentes ainsi que la prévention ou le traitement des rejets de greffe chez des enfants ou des adultes qui ont reçu une transplantation de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle ont été étudiés et sont présentés au [tableau 1](#). Cette liste d'indications a été déterminée à partir des données extraites de guides de pratique clinique (GPC), de revues systématiques et d'autres documents pertinents relatifs à l'usage optimal des Ig en transplantation d'organes solides, complétés par la perspective des cliniciens du comité consultatif.

**Tableau 1 Liste des indications en transplantation d'organes solides**

<b>Indications en transplantation d'organes solides</b>
<u>Organes transplantés</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rein</li><li>• Cœur</li><li>• Poumon</li><li>• Foie</li><li>• Pancréas</li><li>• Intestin grêle</li></ul>
<u>Rejet de greffe</u> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Prévention du rejet du greffe (personnes hyperimmunisées ou greffe HLA ou ABO incompatible)</li><li>2. Traitement du rejet du greffe (hyperaigu ou aigu ou chronique)</li></ol>
<u>Infections</u> <ol style="list-style-type: none"><li>3. Virus respiratoire syncytial</li><li>4. Virus d'Epstein-Barr</li><li>5. Infections gastro-intestinales virales (norovirus)</li><li>6. Parvovirus humain B19</li><li>7. Polyomavirus BK</li><li>8. Virus du Nil occidental</li><li>9. Adénovirus</li><li>10. Herpès virus humain de type 6 (HHV-6)</li></ol>

Pour ce projet, la recherche préliminaire de la littérature avait mis en évidence certaines autres indications pour lesquelles des IgIV étaient susceptibles d'être administrées. Après discussion avec les membres du comité consultatif, ces dernières n'ont pas été retenues. Ainsi, l'efficacité des Ig pour traiter ou prévenir des infections au cytomegalovirus ou au virus de la varicelle-zona n'ont pas fait l'objet d'une analyse, car les Ig hyperimmunes pour ces deux infections existent et sont en usage au Québec.

Finalement, les indications déjà abordées dans les précédents GUO n'ont pas été incluses dans la présente revue de littérature.

### **1.1.1 Question décisionnelle**

Quelles sont les recommandations sur l'usage optimal des Ig en transplantation d'organes solides pour les indications à l'étude, au Québec?

### 1.1.2 Questions d'évaluation

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

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

#### Question 1 – Efficacité

Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques actuellement en usage au Québec, chez l'enfant et l'adulte, pour chacune des indications à l'étude?

#### Question 2 – Innocuité

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

#### Question 3 – Modalités d'usage

Quelles sont les modalités d'usage des IgIV?

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

#### Question 4 – Aspects cliniques

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

#### Question 5 – Aspects médico-administratifs

Quels sont le nombre de patients traités et la quantité d'Ig administrées au Québec en 2018-2019 relativement aux indications à l'étude?

#### Question 6 – Aspects économiques

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

Pour ce projet, seules les options thérapeutiques actuellement en usage au Québec pour traiter les indications à l'étude ont été évaluées. De plus, les études qui évaluent l'efficacité des IgIV pour prévenir plusieurs infections sans distinction relative à l'origine de l'infection ou les études qui évaluent l'efficacité des IgIV pour prévenir des infections ou des rejets de greffe pour un ensemble de transplantations sans spécification relative à l'organe transplanté ont été exclues des analyses.

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

### **1.2.1 Stratégie de repérage de l'information scientifique**

#### **1.2.1.1 Questions 1 et 2 – Efficacité et innocuité**

Pour répondre aux questions 1 et 2 sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV pour les indications retenues, les stratégies de repérage de l'information ont été élaborées en collaboration avec une conseillère en information scientifique (bibliothécaire). Ces stratégies sont présentées en détail à l'annexe A du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]. Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase et les bases de données EBM Reviews incluant Cochrane Database of Systematic Reviews. La recherche documentaire a couvert la période de la date de création des bases de données jusqu'à juin 2021, pour y repérer toutes les études primaires et les méta-analyses publiées sur les indications en transplantation d'organes solides à l'étude, en ciblant les publications en anglais et en français seulement.

Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour repérer d'autres documents pertinents. De plus, une recherche spécifique a été menée afin de repérer les études et les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques, en utilisant le moteur de recherche Google. Des sites contenant de l'information sur les études scientifiques en cours ont également été consultés (voir l'annexe A du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

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

### 1.2.1.2 Question 3 – Modalités d’usage des Ig

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

### 1.2.2 Sélection des publications

La sélection des documents repérés par la recherche de l’information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques, selon les critères présentés au [tableau 2](#) concernant les études scientifiques, et au [tableau 3](#) concernant les 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. Lorsqu’une méta-analyse adéquate était disponible pour un paramètre d’intérêt donné, les études individuelles incluses dans cette méta-analyse n’ont pas été retenues pour ce paramètre. Dans le cas où une méta-analyse n’incluait qu’une seule étude, les résultats de l’étude primaire ont été considérés.

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

Critères d’inclusion	
<b>POPULATION</b>	Enfants et adultes dont l’état clinique correspond à une des indications en transplantation d’organes solides mentionnées dans le <a href="#">tableau 1</a>
<b>INTERVENTION</b>	Immunoglobulines humaines non spécifiques, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée
<b>COMPARATEURS</b>	Placébo ou autres options thérapeutiques actuellement en usage au Québec
<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</b>	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>ANNÉES DE PUBLICATION</b>	Année de création des bases de données jusqu’à juin 2021
Critères d’exclusion	
<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 Immunoglobulines spécifiques ou enrichies
<b>LANGUE</b>	Autre langue que le français et l’anglais

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

<b>Critères d'inclusion</b>	
<b>POPULATION</b>	Enfants et adultes dont l'état clinique correspond à l'une des indications en transplantation d'organes solides mentionnées dans le <a href="#">tableau 1</a>
<b>INTERVENTION</b>	Immunoglobulines humaines non spécifiques, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée
<b>PROFESSIONNELS</b>	Médecins spécialistes, médecins de famille
<b>RÉSULTATS D'INTÉRÊT</b>	Recommandations d'usage Doses et fréquences d'administration Contre-indications et précautions à prendre Durée du traitement Critères d'amorce, de suivi et d'arrêt du traitement
<b>MILIEU ET CONTEXTE</b>	Milieu hospitalier et ambulatoire
<b>ANNÉE DE PUBLICATION</b>	Janvier 2011 à juin 2021
<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 qui présente des recommandations dont la qualité méthodologique est jugée insuffisante selon la grille d'évaluation AGREE GRS

### 1.2.3 Appréciation des publications

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

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

- AGREE GRS (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Global Rating Scale Instrument*) pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2010];
- R-AMSTAR (*Revised Assessing of Multiple Systematic Reviews*) pour évaluer la qualité des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010];
- la liste CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour évaluer la qualité des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ou non aléatoire (ECRNA) [CASP-ECRA, 2018];
- la liste CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour évaluer la qualité des études observationnelles (cohortes) [CASP-cohorte, 2018];
- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) servant à évaluer la qualité des études quasi expérimentales comparatives avant-après [ASPC, 2014].

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

#### **1.2.4 Extraction de l'information**

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

#### **1.2.5 Analyse et synthèse des données**

Les données scientifiques, les recommandations de bonnes pratiques cliniques et l'information clinique ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux.

L'ensemble des données a été analysé sous la forme d'une synthèse narrative analytique, qui est présentée en fonction des résultats d'intérêt, le cas échéant.

#### **1.2.6 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**

L'appréciation de la preuve scientifique repose sur le jugement qui porte sur l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères d'appréciation suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité.

Ces quatre critères sont décrits dans le [tableau B-1](#) de l'annexe B du présent rapport. Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

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

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

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

### **1.2.7 Aspects cliniques et économiques**

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

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

L'information principale sur la question 4 a été intégrée dans un tableau synthèse (voir le [tableau D-2](#) à l'annexe D du présent rapport).

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

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

Pour répondre à la question 5 qui porte sur le nombre de personnes traitées et la quantité d'Ig administrée au cours des années 2019 et 2020 au Québec, un rapport sur l'utilisation des Ig humaines non spécifiques, administrées par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée, produit par l'INSPQ a été consulté [INSPQ, 2021]. L'information contenue dans ce rapport a été extraite à partir de la base de données du système Trace Line<sup>MC</sup>, qui contient des données primaires collectées dans 87 banques de sang sur l'utilisation des Ig. Plus précisément, les variables documentées dans le cadre de ce projet sont le nombre de patients traités relativement à l'ensemble des indications et par indication en transplantation d'organes solides ainsi que le nombre total et le nombre par indication en transplantation d'organes solides de grammes d'Ig administrés. Enfin, le site Web de Santé Canada a été exploré pour déterminer le statut d'homologation des IgIV et des IgSC.

### **1.3.2 Consultation des parties prenantes**

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

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

Les aspects médico-administratifs ont été présentés sous forme de synthèse dans un tableau (voir le [tableau D-2](#) à l'annexe D du présent rapport). Les consultations et les rencontres avec les parties prenantes ont permis, notamment, de recueillir leur perspective et de contextualiser les données scientifiques et cliniques analysées au regard de la pratique clinique québécoise. Leur contribution a été consignée de manière qualitative en utilisant des comptes rendus de réunion. Ces documents contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants et les précisions sur le suivi à effectuer. L'information a ensuite été intégrée au tableau synthèse (voir le [tableau D-2](#) à l'annexe D du présent rapport).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

contre-indications des traitements de première intention) ou dans des situations particulières;

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

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

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

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

## 1.5 Validation par les pairs

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

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

## 2 RÉSULTATS

### 2.1 Description des documents retenus

La recherche de l'information scientifique effectuée dans le cadre des revues systématiques de la littérature portant sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV a permis de repérer 3 119 publications, parmi lesquelles ont été retenus :

- 18 études primaires, principalement des ECRA et des études de cohorte, sur l'efficacité et l'innocuité d'un traitement avec des IgIV par rapport à celles d'un placebo ou d'autres options thérapeutiques ou à l'absence de traitement avec des Ig, pour les 18 indications en transplantation d'organes solides. L'information tirée de ces études a été extraite et présentée dans des tableaux disponibles à l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]. Le nombre d'études retenues pour chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous :
  - Prévention du rejet de greffe (personnes hyperimmunisées ou greffe HLA ou ABO incompatible) : 6 études pour les greffes de rein, 2 études pour les greffes de poumon et 0 étude pour les greffes de cœur, de foie, de pancréas et d'intestin grêle
  - Traitement du rejet de greffe (hyperaigu ou aigu ou chronique) : 3 études pour les greffes de rein et 0 étude pour les greffes de cœur, de poumon, de foie, de pancréas et d'intestin grêle
  - Infection au virus respiratoire syncytial : 1 étude pour les greffes de poumon et 0 étude pour les greffes de rein, de cœur, de foie, de pancréas et d'intestin grêle
  - Infection au virus d'Epstein-Barr : 1 étude pour les greffes de foie et 0 étude pour les greffes de rein, de cœur, de poumon, de pancréas et d'intestin grêle
  - Infection gastro-intestinale virale (norovirus) : 1 étude pour les greffes de rein et 0 étude pour les greffes de cœur, de poumon, de foie, de pancréas et d'intestin grêle
  - Infection au polyomavirus BK : 5 études pour les greffes de rein et 0 étude pour les greffes de cœur, de poumon, de foie, de pancréas et d'intestin grêle
  - Infection au parvovirus humain B19, au virus du Nil occidental, aux adénovirus et au virus HHV-6 : 0 étude pour les greffes de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas et d'intestin grêle
  - Innocuité : 1 étude pour les greffes de rein et 0 étude pour les greffes de cœur, de poumon, de foie, de pancréas et d'intestin grêle
- 13 GPC sur les modalités d'usage des IgIV, dont 3 GPC nationaux de bonne qualité méthodologique, qui portent sur l'usage général des IgIV au Canada [Prairie Collaborative IG, 2018], au Royaume-Uni [Department of Health, 2011] et

en Australie [National Blood Authority, 2018]. Un autre GPC sur l'usage général des IgIV produit par Perez et ses collaborateurs [2017] a aussi été retenu. L'information tirée de ces GPC a également été extraite et présentée dans le tableau G-1 disponible à l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]. Le nombre de guides retenus spécifiques pour chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous :

- Prévention ou traitement du rejet de greffe : 6
- Infection aux virus respiratoires (virus syncytial respiratoire) : 4
- Infection au virus d'Epstein-Barr : 2
- Infection gastro-intestinale virale (norovirus) : 1
- Infection au parvovirus humain B19 : 1
- Infection au polyomavirus BK : 1
- Infection au virus du Nil occidental : 1
- Infection aux adénovirus : 1
- Infection au virus HHV-6 : 0

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

## **2.2 Efficacité des IgIV**

### **2.2.1 Prévention du rejet de greffe (personnes hyperimmunisées ou greffe HLA ou ABO incompatible)**

#### **2.2.1.1 Chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein**

##### **2.2.1.1.1 Les enfants**

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une seule étude de cohorte [Bunchman *et al.*, 1997] qui a évalué l'efficacité des IgIV pour prévenir le rejet de greffe chez 52 enfants qui ont reçu une transplantation de rein. Cette étude a évalué l'efficacité de l'administration des IgIV à une dose de 0,5 g/kg/semaine pendant 6 semaines en combinaison avec des traitements immunosuppresseurs comparativement à un traitement sans IgIV. Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée quant à l'incidence des rejets de greffe traités par OKT3 (Muromonab-CD3) entre les enfants traités avec ou sans IgIV, dans les 12 mois suivant la transplantation de rein [Bunchman *et al.*, 1997].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour la prévention des rejets de greffe chez les enfants qui ont reçu une greffe de rein est jugé faible (voir le tableau D-1 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

#### En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui concernent la prévention d'un rejet de greffe chez des enfants qui ont reçu une greffe de rein :
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence des rejets de greffe traités par OKT3 entre les enfants traités avec ou sans IgIV **(niveau de preuve faible)**.

#### 2.2.1.1.2 Les adultes

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 2 essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) [Jordan *et al.*, 2004; Peraldi *et al.*, 1996] et 3 études de cohorte (soit 1 étude prospective et 2 études rétrospectives) [Glotz *et al.*, 2018; Matignon *et al.*, 2017; Bollée *et al.*, 2008] qui ont évalué l'efficacité des IgIV pour prévenir un rejet de greffe chez des adultes qui ont reçu une greffe de rein. Toutes ces études ont évalué l'efficacité de l'administration d'IgIV à une dose totale comprise entre 1 et 2 g/kg, par cycle de traitement, en combinaison avec des immunosuppresseurs comparativement à un placebo ou à un traitement sans IgIV chez 241 adultes.

En ce qui concerne l'incidence des rejets de greffe, les résultats de 2 ECRA et de 3 études de cohorte ne mettent globalement en évidence aucune différence significative de l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo ou à un traitement sans IgIV [Glotz *et al.*, 2018; Matignon *et al.*, 2017; Bollée *et al.*, 2008; Jordan *et al.*, 2004; Peraldi *et al.*, 1996] (voir le tableau D-1 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]). Néanmoins, l'incidence des rejets aigus de greffe était statistiquement supérieure dans le groupe des personnes traité avec des IgIV comparativement au groupe traité avec un placebo dans une étude (53 % versus 10%,  $p = 0,042$ ) [Jordan *et al.*, 2004], alors que les résultats de l'ECRA de Peraldi rapportent une amélioration statistiquement significative du taux de survie du greffon, 5 ans après la transplantation, chez les personnes traitées avec IgIV comparativement à celles traitées sans IgIV (68 % versus 50 %,  $p = 0,0017$  log rank) [Peraldi *et al.*, 1996], aucune différence en ce qui concerne la clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire n'a été observée 1 an après la transplantation du rein, dans les 3 études de cohorte, entre les personnes traitées pour la prévention du rejet de greffe avec ou sans IgIV [Glotz *et al.*, 2018; Matignon *et al.*, 2017; Bollée *et al.*, 2008]. Ainsi, la fonction rénale des personnes transplantées ne semble pas être différente selon les traitements avec ou sans IgIV. Toutefois, Peraldi et ses collaborateurs mettent en évidence, dans leur étude, que le délai de reprise de la fonction du rein greffé est statistiquement 3 fois plus court chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées sans IgIV ( $3,4 \pm 1,0$  jour versus  $9,9 \pm 1,6$ ,  $p < 0,002$ ) [Peraldi *et al.*, 1996].

En outre, aucune différence statistiquement significative n'a été observée, dans 3 études, quant au taux de survie des personnes transplantées entre les groupes qui ont reçu ou non un traitement de prévention des rejets de greffe par IgIV [Glottz *et al.*, 2018; Jordan *et al.*, 2004; Peraldi *et al.*, 1996].

Il est important de noter que les études comportent de nombreux biais principalement liés à des groupes de comparaison différents selon au moins un paramètre et à un horizon temporel différent en raison de la nature rétrospective de la majorité des études. De plus, la puissance statistique des études était insuffisante en raison du petit nombre de participants.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour la prévention des rejets de greffe chez des personnes adultes qui ont reçu une greffe de rein est jugé de modéré à faible (voir le tableau D-2 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

#### En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui concernent la prévention d'un rejet de greffe chez des personnes adultes qui ont reçu une greffe de rein :
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été globalement observée quant à l'incidence des rejets de greffe chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées sans IgIV ou avec un placebo (**niveau de preuve modéré**);
  - Une amélioration statistiquement significative du taux de survie du greffon a été observée dans le groupe traité avec des IgIV comparativement au groupe traité sans IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été globalement observée en ce qui concerne le taux de clairance de la créatine ou le débit de filtration glomérulaire entre les personnes traitées avec ou sans IgIV (**niveau de preuve modéré**);
  - Aucune différence statistiquement significative n'a également été observée quant au taux de survie des personnes transplantées entre le groupe traité avec des IgIV et celui traité sans IgIV ou avec un placebo (**niveau de preuve modéré**).

#### 2.2.1.2 Chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour prévenir les rejets de greffe chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur n'a été retenue.

### 2.2.1.3 Chez des personnes qui ont reçu une greffe de poumon

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une seule étude de cohorte rétrospective qui a évalué l'efficacité des IgIV pour prévenir le rejet de greffe chez des personnes qui ont reçu une transplantation de poumon [Lichvar *et al.*, 2019]. Cette étude a évalué l'efficacité de l'administration des IgIV à une dose de 0,5 g/kg comparativement à un traitement sans IgIV chez 408 personnes adultes qui présentaient également une hypogammaglobulinémie.

En ce qui concerne le score moyen du rejet de greffe ou l'incidence des dysfonctionnements chroniques de l'allogreffe, aucune différence statistiquement significative n'a été globalement observée entre les personnes traitées avec ou sans IgIV, 5 ans après la transplantation du poumon [Lichvar *et al.*, 2019]. Néanmoins, le taux de survie des personnes transplantées est statistiquement moins élevé dans le groupe traité avec des IgIV comparativement au groupe qui n'a reçu aucune IgIV, à 1 an ( $p = 0,006$ ), 2 ans ( $p < 0,001$ ) ou 5 ans ( $p = 0,006$ ) après la transplantation du poumon [Lichvar *et al.*, 2019]. Toutefois, il est important de noter que le traitement aux IgIV a été administré spécifiquement aux personnes qui développaient une hypogammaglobulinémie, soit un taux d'IgG inférieur à 700 mg/dl. Par contre, lorsque le taux d'IgG était supérieur à 700 mg/dl, aucun traitement de remplacement des Ig n'a été prescrit aux personnes transplantées.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour la prévention des rejets de greffe chez des personnes qui ont reçu une greffe de poumon est jugé faible (voir le tableau D-3 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

#### En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui concernent la prévention d'un rejet de greffe chez des personnes qui ont reçu une greffe de poumon :
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été globalement observée quant au score des rejets de greffe chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées sans IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été globalement observée quant à l'incidence du dysfonctionnement chronique de l'allogreffe chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées sans IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - Une diminution statistiquement significative du taux de survie des personnes transplantées a été observée dans le groupe traité avec les IgIV comparativement au groupe traité sans IgIV (**niveau de preuve faible**).

#### **2.2.1.4 Chez des personnes qui ont reçu une greffe de foie, de pancréas ou d'intestin grêle**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour prévenir les rejets de greffe chez des personnes qui ont reçu une greffe de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

### **2.2.2 Traitement des rejets de greffe (hyperaigu ou aigu ou chronique)**

#### **2.2.2.1 Chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein**

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 1 ECRA [Moreso *et al.*, 2018] et 2 études de cohorte (soit une étude partiellement prospective et rétrospective et une étude rétrospective) [Furmanczyk-Zawiska *et al.*, 2016; Bachelet *et al.*, 2015] qui ont évalué l'efficacité des IgIV seules ou en combinaison avec du rituximab ou de la méthylprednisolone pour traiter un rejet de greffe chez des adultes qui ont reçu une greffe de rein. Ces études ont évalué l'efficacité de l'administration d'IgIV à une dose totale comprise entre 1 et 3,5 g/kg par cycle de traitement en combinaison avec d'autres thérapies comparativement à un placebo ou à un traitement sans IgIV ou à d'autres options thérapeutiques, telles que la méthylprednisolone seule.

##### **2.2.2.1.1 Traitement combinant les IgIV et le rituximab comparativement à un traitement sans IgIV ni rituximab ou à un placebo pour traiter un rejet chronique de greffe**

Plus précisément, l'ECRA réalisé par Moreso et ses collaborateurs [2018] a évalué l'efficacité du traitement combinant les IgIV au rituximab comparativement à un placebo, alors que l'étude de cohorte réalisée par Bachelet et ses collaborateurs [2015] a analysé l'effet du traitement combinant les IgIV au rituximab comparativement à un traitement sans IgIV ni rituximab. Ces deux études ont la particularité d'évaluer l'efficacité des IgIV et du rituximab pour traiter des personnes transplantées qui développent un rejet chronique du greffon médié par les anticorps.

En ce qui concerne le taux de survie du greffon, aucune différence significative n'a été observée chez les personnes traitées avec les IgIV et le rituximab comparativement à celles traitées sans IgIV ni rituximab [Bachelet *et al.*, 2015]. Aucune différence significative en ce qui concerne le taux de filtration glomérulaire du greffon ou le taux de créatinine n'a également été observé<sup>2</sup> entre les deux groupes, 1 an après la transplantation du rein [Moreso *et al.*, 2018].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité du traitement combinant les IgIV et le rituximab pour les rejets chroniques de greffe chez les personnes qui ont reçu une greffe de rein est jugé faible (voir le tableau D-4 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

### En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui concernent le traitement d'un rejet chronique de greffe chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein :
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au taux de survie du greffon entre les personnes traitées avec le traitement combinant les IgIV et le rituximab comparativement à celles traitées sans IgIV ni rituximab (**niveau de preuve faible**);
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne le taux de filtration glomérulaire du greffon ou le taux de créatinine chez les personnes traitées avec le traitement combinant les IgIV et le rituximab comparativement à celles traitées avec un placebo (**niveau de preuve faible**).

#### 2.2.2.1.2 Traitement combinant les IgIV à la méthylprednisolone comparativement à la méthylprednisolone seule pour traiter un rejet aigu de greffe

Une seule étude de cohorte qui évalue l'efficacité du traitement combinant les IgIV à la méthylprednisolone comparativement à la méthylprednisolone seule pour traiter un rejet actif de greffe médié par les anticorps a été repérée [Furmanczyk-Zawiska *et al.*, 2016]. Les résultats de cette étude ne mettent en évidence aucune différence statistiquement significative entre les deux options thérapeutique quant au taux de filtration glomérulaire avant et après le traitement [Furmanczyk-Zawiska *et al.*, 2016]. Ce résultat indique que la fonction rénale du greffon n'est ainsi pas améliorée avec le traitement combinant les IgIV à la méthylprednisolone ou avec la méthylprednisolone seule.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité du traitement combinant les IgIV à la méthylprednisolone pour le traitement des rejets actifs de greffe médiés par les anticorps chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein est jugé faible (voir le tableau D-5 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

### En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui concernent le traitement d'un rejet actif de greffe chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein :
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne la filtration glomérulaire du greffon entre les personnes traitées avec le traitement combinant les IgIV à la méthylprednisolone comparativement à celles traitées avec la méthylprednisolone seule (**niveau de preuve faible**).

#### 2.2.2.2 Chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter les rejets de greffe chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

### 2.2.3 Traitement ou prévention des infections

#### 2.2.3.1 Virus respiratoire syncytial

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour prévenir ou traiter les infections aux virus respiratoires syncytiaux ou non syncytiaux chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

#### 2.2.3.2 Virus d'Epstein-Barr

##### 2.2.3.2.1 Prévention des infections au virus d'Epstein-Barr chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de pancréas ou d'intestin grêle

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections au virus d'Epstein-Barr chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

##### 2.2.3.2.2 Prévention des infections au virus d'Epstein-Barr chez des personnes qui ont reçu une greffe de foie

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir un seul ECRA [Stratta *et al.*, 1992] qui a évalué l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV et l'aciclovir pour prévenir les infections au virus d'Epstein-Barr chez des personnes qui ont reçu une greffe de foie. L'étude a évalué l'efficacité de l'administration des IgIV à une dose de 0,5 g/kg aux jours 1, 2 et 5 puis chaque semaine pendant un total de 3 semaines en association avec l'antiviral aciclovir, comparativement à un traitement sans IgIV ni aciclovir, chez un total de 100 personnes qui comprenait des adultes et des enfants.

Les résultats de l'étude mettent en évidence que 10 % des personnes du groupe contrôle ont développé une infection au virus d'Epstein-Barr comparativement à 0 % dans le groupe traité avec les IgIV et l'aciclovir ( $p = 0,03$ ) [Stratta *et al.*, 1992].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections au virus d'Epstein-Barr chez des personnes qui ont reçu une greffe de foie est jugé faible (voir le tableau D-6 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

#### En résumé

- ✓ Selon le document retenu qui concerne la prévention des infections au virus d'Epstein-Barr chez des personnes qui ont reçu une greffe de foie :
  - Une diminution statistiquement significative de la proportion de personnes qui développent une infection au virus d'Epstein-Barr a été observée dans le groupe traité avec le traitement combinant les IgIV et l'aciclovir comparativement au groupe contrôle (**niveau de preuve faible**).

#### 2.2.3.2.3 Traitement des infections au virus d'Epstein-Barr chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter les infections au virus d'Epstein-Barr chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

#### 2.2.3.3 Norovirus

##### 2.2.3.3.1 Prévention des infections au norovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter les infections au norovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

##### 2.2.3.3.2 Traitement des infections au norovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une étude de cohorte [Gäckler *et al.*, 2021] qui a évalué l'efficacité des IgIV pour traiter les infections au norovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein. L'étude a évalué l'efficacité de l'administration d'IgIV à une dose de 20 g/jour pendant 3 jours consécutifs comparativement à un traitement sans IgIV chez un total de 31 personnes adultes.

En ce qui concerne la durée des hospitalisations, les résultats de l'étude ne mettent en évidence aucune différence statistiquement significative entre les personnes traitées avec ou sans IgIV [Gäckler *et al.*, 2021]. Toutefois, la durée moyenne des hospitalisations est de 19 jours dans le groupe traité avec des IgIV alors qu'elle n'est que de 9 jours dans le groupe non traité. Il est important de noter que les personnes traitées avec des IgIV présentent généralement une infection chronique au norovirus plus sévère que les personnes traitées sans IgIV.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour traiter les infections au norovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein est jugé faible (voir le tableau D-7 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

#### En résumé

- ✓ Selon le document retenu qui concerne le traitement des infections au norovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein :
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à la durée des hospitalisations entre les personnes traitées avec ou sans IgIV (**niveau de preuve faible**).

#### 2.2.3.3.3 Traitement des infections au norovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter les infections au norovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

#### 2.2.3.4 Parvovirus B19

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour prévenir ou traiter les infections au parvovirus B19 chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

#### 2.2.3.5 Polyomavirus BK

##### 2.2.3.5.1 Prévention des infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une étude de cohorte rétrospective [Benotmane *et al.*, 2021] qui ont évalué l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein. Les études ont évalué l'efficacité de l'administration d'IgIV à une dose de 0,4 à 2 g/kg par cycle de traitement comparativement à un traitement sans IgIV ou sans IgIV ni rituximab chez un total de 556 personnes adultes.

Dans l'étude rétrospective réalisée par Benotmane et ses collaborateurs [2021], les résultats mettent en évidence une diminution statistiquement significative de l'incidence d'une virémie au polyomavirus BK, passant ainsi de 36,6 % chez les personnes traitées sans IgIV à 6,8 % dans le groupe traité avec des IgIV ( $p < 0,001$ ). L'incidence d'une néphropathie associée à une infection au polyomavirus BK a également diminué de manière statistiquement significative passant de 19,5 % chez les personnes traitées sans IgIV à 4,5 % chez celles traitées avec des IgIV ( $p = 0,001$ ) [Benotmane *et al.*, 2021]. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne l'incidence des rejets du greffon ou l'incidence des décès des personnes transplantées entre les groupes traités avec ou sans IgIV, 12 mois après la transplantation du rein [Benotmane *et al.*, 2021].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections au polyomavirus BK chez les personnes qui ont reçu une greffe de rein est jugé faible (voir le tableau D-8 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

#### En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui concernent la prévention des infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein :
  - Une diminution statistiquement significative a été observée quant à l'incidence d'une virémie ou d'une néphropathie associée au polyomavirus BK chez les personnes traitées sans IgIV comparativement à celles traitées avec des IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant aux taux de survie des personnes transplantées et du greffon entre les groupes traités avec ou sans IgIV (**niveau de preuve faible**);

#### 2.2.3.5.2 Prévention des infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

### 2.2.3.5.3 Traitement des infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir quatre études de cohorte (soit 2 études rétrospectives et 2 études prospectives) [Naef *et al.*, 2021; Kable *et al.*, 2017; Halim *et al.*, 2016; Halim *et al.*, 2014] qui ont évalué l'efficacité des IgIV pour traiter une infection au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein. Les études ont évalué l'efficacité de l'administration des IgIV à une dose de 0,1 à 2 g/kg par cycle de traitement comparativement à un traitement sans IgIV chez un total de 269 personnes adultes.

En ce qui concerne l'incidence des rejets du greffon, les résultats de l'étude de Naef [2021] montrent une incidence des rejets cellulaires ou humoraux de greffe statistiquement plus élevée chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées sans IgIV (rejet cellulaire : 35 % versus 19,5 %,  $p < 0,01$ ; rejet humoral : 28,4 % versus 4,4 %,  $p = 0,012$ ). Il est important de noter que l'incidence du développement d'une néphropathie associée au polyomavirus BK est plus élevée dans le groupe traité avec des IgIV comparativement au groupe traité sans IgIV, sans que cette différence soit statistiquement significative [Naef *et al.*, 2021]. Par contre, les résultats de l'étude d'Halim et ses collaborateurs indiquent que le taux de rejets du greffon est environ 2 fois moins élevé dans le groupe traité avec des IgIV comparativement à celui traité sans IgIV, sans que cette différence soit statistiquement significative (27,3 % versus 53,6 %,  $p = 0,06$ ) [Kable *et al.*, 2017]. Les résultats montrent également que la clairance de la virémie au polyomavirus BK est statistiquement plus élevée chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées sans IgIV et selon une période de traitement plus courte avec les IgIV [Kable *et al.*, 2017]. En outre, les résultats de deux études ne mettent en évidence aucune différence statistiquement significative quant au taux de survie du greffon entre les groupes traités avec ou sans IgIV [Naef *et al.*, 2021; Halim *et al.*, 2014], alors que les résultats d'une troisième étude indiquent que le taux de survie du greffon est statistiquement moins élevé dans le groupe traité avec des IgIV comparativement à celui traité sans IgIV (40,9 % versus 66,6 %,  $p = 0,032$ ) [Halim *et al.*, 2016].

Globalement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au taux de survie des personnes transplantées entre celles traitées avec des IgIV et celles traitées sans IgIV [Kable *et al.*, 2017; Halim *et al.*, 2016; Halim *et al.*, 2014].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour traiter les infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein est jugé faible (voir le tableau D-9 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

### En résumé

- ✓ Selon les documents retenus qui concernent le traitement des infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein :
  - Les résultats d'une étude indiquent que l'incidence des rejets du greffon est statistiquement plus élevée chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées sans IgIV. Toutefois, une seconde étude ne met en évidence aucune différence statistiquement entre les traitements avec ou sans IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au taux de survie du greffon entre les groupes traités avec ou sans IgIV dans deux études. Toutefois, les résultats d'une autre étude indiquent que le taux de survie du greffon est statistiquement moins élevé dans le groupe traité avec des IgIV comparativement au groupe traité sans IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au taux de survie des personnes transplantées entre celles traitées avec des IgIV et celles traitées sans IgIV (**niveau de preuve faible**).

#### 2.2.3.5.4 Traitement des infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter les infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

#### 2.2.3.6 Virus du Nil occidental

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour prévenir ou traiter les infections au virus du Nil occidental chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

#### 2.2.3.7 Adénovirus

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour prévenir ou traiter les infections aux adénovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

### 2.2.3.8 Virus HHV-6

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour prévenir ou traiter les infections au virus HHV-6 chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle n'a été retenue.

## 2.3 Innocuité

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

Lors de la recherche documentaire au sujet de l'efficacité des IgIV pour traiter les personnes atteintes d'une indication à l'étude dans le présent rapport sur les transplantations d'organes solides, 7 études primaires qui ont évalué l'innocuité des IgIV ont été retenues, soit 5 études de cohorte et 2 ECRA. Les résultats rapportés par ces études sont présentés dans le tableau F-1 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

#### 2.3.1.1 IgIV comparativement au traitement sans IgIV

Au total, quatre études de cohorte [Glottz *et al.*, 2018; Kable *et al.*, 2017; Luque *et al.*, 2016; Bollée *et al.*, 2008] ont rapporté des données sur l'innocuité des IgIV en comparaison avec un traitement sans IgIV. La proportion d'effets indésirables rapportés variait d'une étude à l'autre. Des effets indésirables sérieux tels qu'une thrombose veineuse profonde ont été rapportés dans une étude [Kable *et al.*, 2017]. Deux études rapportent également le développement de vacuolisation tubulaire statistiquement plus élevé chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement celles traitées sans IgIV [Luque *et al.*, 2016; Bollée *et al.*, 2008].

L'étude de Bachelet [2015] a rapporté des données sur l'innocuité du traitement combinant des IgIV au rituximab en comparaison avec un traitement sans IgIV ni rituximab. Les effets indésirables rapportés étaient une infection, une anémie, une thrombopénie, un agent stimulant l'érythropoïétine, une cytolysse du foie et un décès [Bachelet *et al.*, 2015].

#### 2.3.1.2 IgIV comparativement à un placebo

Deux ECRA ont évalué l'innocuité des IgIV [Jordan *et al.*, 2004] ou d'un traitement combinant les IgIV avec du rituximab comparativement à un placebo [Moreso *et al.*, 2018]. Des effets indésirables mineurs ont été rapportés, tels que des maux de tête ou des céphalées modérées et sévères, sans que la différence entre les groupes traités avec des IgIV ou un placebo soit statistiquement significative [Jordan *et al.*, 2004]. Aucune différence significative n'a été également rapportée en ce qui concerne l'incidence des effets indésirables entre le traitement combinant les IgIV au rituximab et un placebo [Moreso *et al.*, 2018]. La nature des effets indésirables était généralement mineure, telle que des infections, de la fièvre et une hyponatrémie [Moreso *et al.*, 2018].

### 2.3.2 Effets indésirables dans les monographies

Aucune préparation d'IgIV n'est homologuée par Santé Canada pour un usage lié aux indications en transplantation d'organes solides, étudiées dans le présent rapport. Toutefois, les monographies des six préparations d'IgIV homologuées au Canada ont été consultées pour déterminer les effets indésirables répertoriés par les entreprises pharmaceutiques [Octapharma Canada, 2020; 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-2 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022] dans trois sections distinctes : les effets indésirables décrits dans la rubrique sur les mises en garde et les précautions (toutes indications confondues); les effets indésirables décrits de façon générale (tous les produits d'immunoglobulines et toutes indications confondues); et les effets indésirables signalés après la commercialisation (toutes indications confondues).

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

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

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

procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

### **2.3.3 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 peuvent se produire quelle que soit la dose d'immunoglobulines injectée ou la voie d'administration.

Santé Canada a par ailleurs publié, en octobre 2009, un communiqué sur un autre effet indésirable rare résultant de l'usage des IgIV : l'hémolyse [Santé Canada, 2009]. Une définition uniforme des cas d'hémolyse associée aux IgIV a été proposée pour aider à examiner et à signaler les cas suspects. Dans une analyse des cas d'effet indésirable 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 (FDA) aux États-Unis, en novembre 2012 et 2013 [FDA, 2013; FDA, 2012]. En ce qui concerne l'hémolyse, la Food and Drug Administration a précisé qu'une attention accrue devait être portée à ce risque chez les patients qui reçoivent des Ig, en particulier ceux chez qui le risque est plus élevé, à savoir les patients d'un autre groupe sanguin que le groupe O, ceux qui présentent un état inflammatoire sous-jacent ainsi que les patients qui reçoivent de fortes doses d'Ig. La FDA 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 FDA a en outre publié une alerte portant sur les précautions à prendre pour réduire le risque d'insuffisance rénale aiguë associée à l'administration d'IgIV. Des données indiquaient, notamment, que les produits contenant du sucrose étaient plus susceptibles d'entraîner ce type de complication [FDA, 1998].

### **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> qui pouvaient comporter la déclaration d'une ou plusieurs réactions. Cela correspond au total à 454 réactions transfusionnelles.

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

Parmi les réactions transfusionnelles graves 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 sont survenues 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 le 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.

Plusieurs des études retenues n'ont toutefois pas rapporté les effets indésirables pour les personnes qui ont reçu un traitement sans IgIV ou un placebo, ce qui rend la comparaison difficile (voir le tableau F-1 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

Il est à souligner que, dans la littérature scientifique, le terme « effet indésirable » est employé principalement pour décrire et rapporter les manifestations non souhaitées qui découlent de l'usage 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 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.

---

<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.

<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, de prolonger une hospitalisation, de nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour prévenir des complications, de menacer la vie du receveur, de causer des séquelles majeures temporaires ou permanentes (handicap), de causer une incapacité physique ou mentale temporaire ou permanente ou d'entraîner le décès du receveur.

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

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

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

## 2.4 Modalités d'usage

L'information relative aux modalités d'usage des IgIV provient de 13 guides de pratique clinique et des monographies d'IgIV homologuées par Santé Canada (voir l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]). Parmi les guides sélectionnés se trouvent 3 guides nationaux de pratique clinique de bonne qualité méthodologique qui portent sur l'usage général des immunoglobulines [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011] qui proviennent d'Australie, du Canada ou du Royaume-Uni ainsi que 10 autres guides de pratique clinique qui portent spécifiquement sur le diagnostic et le traitement des indications en transplantation d'organes solides et qui contiennent des recommandations sur l'usage des IgIV [Chih *et al.*, 2020; Allen et Preiksaitis, 2019; Anesi et Silveira, 2019; Eid et Ardura, 2019; Florescu et Schaenman, 2019; Hirsch et Randhawa, 2019; Manuel et Estabrook, 2019; Baker *et al.*, 2017; Perez *et al.*, 2017; BTS, 2015].

### 2.4.1 Recommandations issues des guides de pratique clinique

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

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

L'usage des IgIV :

- est recommandé ou envisageable en option de traitement selon tous les guides repérés pour deux indications, soit le traitement des infections au parvovirus B19 ou au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide;
- est envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle selon certains guides de pratique clinique repérés pour quatre indications, soit le traitement d'un rejet de greffe, le traitement des infections respiratoires syncytiales, le traitement des infections aux virus du Nil occidental et le traitement des infections aux adénovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organe solides;
- est non recommandé par la majorité des guides de pratique clinique repérés pour le traitement des infections gastro-intestinales virales chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide;
- est non recommandé ou non examiné selon certains guides de pratique clinique pour le traitement des infections au virus d'Epstein-Barr chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide;
- est non examiné ou il y a absence de recommandations pour neuf indications, soit la prévention d'un rejet du greffe ou des infections aux virus respiratoires syncytiales, au virus d'Epstein-Barr, aux virus gastro-intestinaux viraux, au parvovirus B19, au polyomavirus BK, au virus du Nil occidental, ou la prévention et le traitement des infections au virus HHV-6 chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide.

Les recommandations figurant dans les GPC pour chacune des indications retenues en transplantation d'organes solides sont présentées au [tableau D-1](#) de l'annexe D du présent rapport.

#### **2.4.1.1 Doses et fréquences d'administration**

Pour le traitement des rejets de greffe en transplantation d'organes solides, une dose totale jusqu'à 2 g/kg, répartie sur 1 à 5 jours, est recommandée par les 3 GPC nationaux retenus [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011]. Pour le traitement des infections respiratoires chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organes solides, une dose de 0,5 g/kg pendant 5 à 7 jours est recommandée par les guides britannique et canadien [Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011]. Pour traiter une infection au parvovirus B19, un guide recommande une dose totale d'IgIV de 2 g/kg divisée sur 5 jours [Eid et Ardura, 2019].

Les monographies des IgIV n'établissent pas de posologies particulières pour les indications en transplantation d'organes solides. Les doses et les fréquences d'administration recommandées dans les guides de pratique clinique sont présentées, sous forme de synthèse, au [tableau D-3](#) de l'annexe D du présent rapport.

En ce qui concerne les personnes dont l'indice de masse corporelle est supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal<sup>3</sup>, le guide britannique propose que les prescripteurs considèrent l'utilisation du poids ajusté<sup>4</sup> pour calculer la dose d'IgIV [Department of Health, 2011]. Selon cette approche, qui repose sur le fait que les IgIV se distribuent peu dans le tissu adipeux, les patients obèses ou qui ont un surplus de poids reçoivent une dose d'IgIV plus faible que si elle était calculée en fonction de leur poids réel (descripteur de poids associé au risque le plus faible de mortalité). Le guide australien [National Blood Authority, 2018] mentionne sur son site Web<sup>5</sup> que l'ajustement au poids idéal peut être fait et fournit un calculateur<sup>6</sup>. Il est toutefois précisé que l'ajustement au poids idéal n'est pas recommandé pour les personnes de moins de 18 ans, qui mesurent moins de 152 cm ou pour les femmes enceintes. Finalement, le guide canadien recommande également l'utilisation du poids ajusté chez les personnes en surplus de poids ou obèses et propose aussi un calculateur en ligne pour faciliter ce calcul<sup>7</sup> [Prairie Collaborative IG, 2018].

#### 2.4.1.2 Contre-indications et précautions

Les précautions d'usage communes relatives aux IgIV provenant des monographies (voir le tableau G-2 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]) sont les suivantes :

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

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

---

<sup>3</sup> Poids idéal : descripteur de poids associé au risque le plus faible de mortalité.

<sup>4</sup> Poids ajusté : descripteur de poids tenant compte du fait que certaines molécules se diffusent partiellement dans la graisse en surplus, dans une proportion qui peut varier d'une molécule à une autre.

<sup>5</sup> National Blood Authority. BloodSTAR calculator for adjusting Ig dose for ideal body weight [site Web]. Disponible à : <https://www.blood.gov.au/bloodstar-calculator-adjusting-ig-dose-ideal-body-weight>.

<sup>6</sup> Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia. Dose Calculator [site Web]. Disponible à : <https://www.criteria.blood.gov.au/DoseCalculator>.

<sup>7</sup> Alberta Health Services (AHS). IVIG dosing based on adjusted body weight calculation [site Web]. Disponible à : [https://www.albertahealthservices.ca/webapps/labservices/IVIG\\_Dosing\\_Calculator.htm](https://www.albertahealthservices.ca/webapps/labservices/IVIG_Dosing_Calculator.htm).

Les recommandations communes aux différentes IgIV sont les suivantes :

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

Les monographies indiquent également de faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événements thromboemboliques. Privigen® doit en outre être administré avec prudence aux personnes atteintes d'hyperprotéinémie (voir le tableau G-2 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]).

Pour les personnes susceptibles de faire de l'insuffisance rénale, le GPC britannique recommande de préférer les produits d'IgIV contenant peu ou pas de sucre, alors que pour les personnes qui ont développé une réaction anaphylactique à la suite de l'administration d'Ig le GPC britannique recommande les produits d'IgIV contenant peu d'IgA [Department of Health, 2011]. Les autres guides ne présentent pas d'information concernant les précautions d'usage.

#### **2.4.1.3 Durée du traitement**

Dans le guide de pratique clinique britannique, les indications sont classées selon la durée du traitement avec des IgIV. On y distingue ainsi les indications pour lesquelles un traitement à court terme (3 mois ou moins) et celles pour lesquelles un traitement à long terme (3 mois ou plus) est recommandé [Department of Health, 2011]. Le traitement du rejet de greffe chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organes solides est recommandé à court terme. Le guide canadien recommande également l'usage des IgIV à court terme pour le traitement des rejets de greffe [Prairie Collaborative IG, 2018]. Les autres documents étudiés ne traitent pas de la durée du traitement.

#### **2.4.1.4 Amorce, suivi et arrêt du traitement**

En ce qui concerne le traitement des rejets de greffe, les guides canadien, britannique et australien recommandent l'amorce des IgIV pour les personnes qui développent un rejet aigu ou actif de greffe médié par les anticorps [Chih *et al.*, 2020; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011]. Le guide australien recommande également l'amorce des IgIV pour traiter une incompatibilité HLA ou ABO des greffes [National Blood Authority, 2018]. Deux autres guides recommandent aussi l'amorce des IgIV pour traiter un rejet humoral ou aigu de greffe [Chih *et al.*, 2020; Baker *et al.*, 2017; Perez *et al.*, 2017].

Dans le cas des infections respiratoires, les guides canadien et britannique recommandent l'amorce des IgIV pour prévenir les infections au virus respiratoire syncytial [Prairie Collaborative IG, 2018] ou pour traiter une pneumonie virale [Department of Health, 2011]. Un autre guide recommande l'amorce des IgIV pour traiter une infection des voies respiratoires supérieures ou inférieures chez des personnes qui ont reçu une greffe de poumon [Manuel et Estabrook, 2019]. Le guide d'Eid et Ardura [2019] recommande l'amorce des IgIV pour traiter une infection au parvovirus B19 chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organes solides. L'amorce des IgIV est recommandée également pour traiter une ADNémie ou une néphropathie associée au polyomavirus BK [Hirsch et Randhawa, 2019]. Deux guides recommandent l'amorce des IgIV pour traiter une infection au virus du Nil occidental [Anesi et Silveira, 2019] ou une infection aux adénovirus chez des personnes transplantées et avec une hypogammaglobulinémie [Florescu et Schaenman, 2019].

Étant donné que le traitement recommandé est de courte durée, aucun critère de suivi ou d'arrêt du traitement n'est discuté dans les GPC retenus. L'efficacité peut tout de même être évaluée et documentée.

#### **2.4.2 Aspects cliniques**

Les caractéristiques principales des indications en transplantation d'organes solides à l'étude sont présentées au [tableau D-2](#) de l'annexe D du présent rapport. La description des aspects cliniques relatifs à ces indications a été bonifiée par les membres du comité consultatif.

#### **2.4.3 Aspects médico-administratifs**

Au Québec, les données quantitatives sur l'usage des Ig proviennent de la base de données du système TraceLine<sup>MC</sup>. Il faut considérer ces données avec prudence parce que ce système présente des limites majeures qui sont liées, notamment, au fait que les diagnostics sont saisis manuellement à partir des ordonnances sur papier et que l'uniformisation du libellé des diagnostics ou des indications de traitement saisis dans la base n'est pas toujours systématiquement appliquée. Ces données, qui ont été analysées par l'INSPQ, sont présentées ci-après à titre indicatif pour donner une idée des indications en transplantation d'organes solides pour lesquelles l'administration d'Ig est la plus importante. Ainsi, en 2019-2020, selon les données obtenues à partir de 32 établissements de santé représentant 89 banques de sang, les IgIV ont été administrées à un nombre très limité de personnes pour traiter une pneumonie, pour prévenir une infection, et à 119 personnes pour une immunomodulation pré et post-greffe d'organes solides [INSPQ, 2021]. De plus, 5 700 grammes d'Ig ont été administrés à 73 personnes pour traiter une infection. Puisque le type d'infection n'est pas spécifié, ces grammes d'IgIV s'ajoutent à une ou plusieurs des indications mentionnées précédemment.

L'information selon l'indication est présentée en détail au [tableau D-2](#) de l'annexe D du présent rapport.

#### **2.4.4 Aspects économiques**

En 2019-2020, plus de 2 500 000 grammes d'Ig ont été administrés au Québec, pour un total de plus de 150 M\$ [INSPQ, 2021]. Ce prix peut varier en fonction du taux de change du dollar canadien et du volume de plasma de fractionnement collecté par Héma-Québec. De plus, comme la demande en Ig est grandissante, les coûts qui sont associés à l'usage de ces produits sont en constante augmentation.

Afin de mieux encadrer l'usage des Ig, certaines autorités de compétence provinciale ou nationale, notamment l'Ontario, le Royaume-Uni et l'Australie, ont établi un système de gestion des demandes d'usage des Ig. Un groupe d'experts canadiens a récemment considéré le programme de gestion mis en place par le Royaume-Uni comme une pratique prometteuse, qui permet de resserrer et de contrôler quotidiennement l'usage des Ig, tout en établissant des priorités d'accès en cas de pénurie [Santé Canada, 2018]. Ces experts soulignent que le programme national du Royaume-Uni est probablement le plus robuste et réussi en la matière, alors que ce pays affiche un usage des Ig par habitant qui représente environ la moitié de celui observé au Canada ou en Australie. L'Australie a d'ailleurs indiqué qu'elle mettait actuellement en place un système plus robuste de gestion et d'usage des Ig qui repose davantage sur l'expérience britannique [Santé Canada, 2018]. Il est toutefois trop tôt pour connaître les effets de ces mesures sur l'usage des Ig.

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

#### **2.4.5 Consultation des parties prenantes**

##### **2.4.5.1 Consultation du comité consultatif**

Au total, deux rencontres par visioconférence via Teams avec les membres du comité consultatif ont été tenues, soit une première rencontre d'une durée d'une heure en juin 2021 et une deuxième d'une durée de trois heures en septembre 2021. De septembre à octobre 2021, des courriels ont été échangés avec les membres du comité pour valider le rapport en soutien au guide d'usage optimal ainsi que le guide lui-même. Les principaux constats issus de ces discussions sont présentés dans les tableaux [D-2](#) et [D-3](#) de l'annexe D du présent rapport.

# DISCUSSION

## Bilan des principaux constats

Les données extraites de la littérature scientifique sur l'efficacité des Ig qui ont servi à formuler des recommandations sur leur usage optimal en transplantation d'organes solides portent exclusivement sur les IgIV. Aucune indication pour l'usage des IgIV en transplantation d'organes solides n'est homologuée par Santé Canada.

Pour les indications à l'étude, les résultats des revues systématiques permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgIV sont efficaces pour traiter un rejet de greffe, dans certaines situations, chez les personnes qui ont reçu une transplantation d'organes solides. La majorité des guides de pratique clinique retenus recommandent également l'usage des IgIV pour traiter un rejet de greffe. Ainsi, les membres du comité consultatif ont déterminé que les IgIV peuvent être recommandées en option de traitement pour traiter un rejet humoral aigu de greffe chez les personnes qui ont reçu une transplantation d'organes solides, mais que les données sont insuffisantes pour recommander les IgIV dans un contexte de rejet humoral chronique de greffe.

La revue systématique de la littérature indique que les IgIV sont inefficaces pour prévenir les rejets de greffe chez les personnes qui ont reçu une transplantation d'organes solides avec un niveau de preuve, jugé de modéré à faible. Or, les guides de pratique clinique recommandent l'usage des IgIV pour prévenir un rejet de greffe, dans certaines situations, chez les personnes transplantées. Les membres du comité consultatif indiquent également que les IgIV pourraient être envisagées en option de traitement pour prévenir un rejet de greffe chez des personnes qui présentent une hyperimmunisation ou en cas de transplantation HLA ou ABO incompatible. Dans le cas d'une greffe de foie, les membres du comité indiquent également que les IgIV pourraient être envisagées en option de traitement pour prévenir un rejet de greffe chez des personnes qui ont reçu une transplantation HLA ou ABO incompatible. Néanmoins, les données sont insuffisantes pour prévenir un rejet de greffe chez les personnes hyperimmunisées et qui ont reçu une greffe de foie.

Les données des revues systématiques indiquent que les IgIV ne sont que peu ou pas efficaces pour quatre indications, soit la prévention des infections au virus d'Epstein-Barr (niveau de preuve faible), le traitement des infections au norovirus (niveau de preuve faible) et la prévention ou le traitement des infections au polyomavirus BK (niveau de preuve modéré à faible). De plus, les revues systématiques de la littérature n'ont permis de repérer aucune étude primaire et présentent un niveau de preuve insuffisant pour tirer des conclusions concernant le traitement des infections au virus d'Epstein-Barr et la prévention des infections au norovirus. Les recommandations des guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens s'accordent pour ne pas recommander l'usage des IgIV pour la prévention des infections au virus d'Epstein-Barr, au norovirus ou au polyomavirus BK, ainsi que pour le traitement des infections au virus d'Epstein-Barr et au norovirus. Néanmoins, les experts consultés indiquent que les IgIV peuvent être

envisagées en option de traitement pour une néphropathie prouvée au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organes solides, notamment si un rejet de greffe concomitant est suspecté chez les personnes qui ont reçu une greffe de rein.

Enfin, les revues systématiques de la littérature n'ont permis de repérer aucune étude primaire et présentent un niveau de preuve insuffisant pour tirer des conclusions concernant le traitement ou la prévention d'une infection respiratoire syncytiale, au parvovirus B19, au virus du Nil occidental, aux adénovirus et au virus HHV-6. Ce constat s'explique par le fait que ces infections sont plutôt rares. À la suite de l'analyse de l'ensemble des données disponibles qui incluent les recommandations des guides de bonne pratique clinique de même que la perspective des cliniciens, les membres du comité consultatif ont indiqué que les données sont insuffisantes pour recommander ou non l'usage des IgIV pour prévenir ou traiter les infections respiratoires et pour traiter les infections au virus du Nil occidental et aux adénovirus. De plus, les membres du comité ne recommandent pas l'usage des IgIV pour prévenir les infections au parvovirus B19, aux adénovirus, au virus du Nil occidental et au virus HHV-6, ni pour traiter les infections au virus HHV-6. Néanmoins, les membres du comité indiquent, en accord avec les lignes directives des guides de pratique clinique, que les IgIV peuvent être envisagées en option de traitement pour traiter une infection au parvovirus B19 chez les personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide.

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

Après l'appréciation de l'ensemble de l'information recensée, les données scientifiques, les bonnes pratiques cliniques et la perspective des cliniciens concordent et permettent de recommander une dose d'IgIV de 2 g/kg de poids corporel, administrée sur une période de 2 à 5 jours consécutifs chez les adultes, et une dose d'IgIV de 1 à 2 g/kg, administrée sur une période de 1 à 5 jours consécutifs chez les enfants. La dose d'IgIV peut être ajustée ou répétée en fonction de la réponse clinique individuelle.

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

Le présent projet a permis de formuler des recommandations cliniques centrées sur le repérage d'indications en transplantation d'organes solides pour lesquelles l'administration des IgIV est appropriée. Cela devrait permettre un usage plus optimal de cette ressource limitée. Toutefois, comme il a été souligné précédemment, le niveau de preuve associé actuellement aux données probantes sur l'efficacité des IgIV pour la majorité des indications a été jugé faible ou insuffisant. Ainsi, les résultats de futurs ECRA multicentriques pourraient entraîner la modification des recommandations d'usage des IgIV pour ces indications.

## Forces et limites de l'évaluation

Une des forces principales de ce rapport est qu'il repose sur une méthode rigoureuse et transparente ainsi que sur des sources de données nombreuses et diversifiées. Les données scientifiques comprennent un total de 18 revues systématiques, élaborées à partir d'une recherche exhaustive de la littérature scientifique, d'une évaluation de la qualité de chaque document retenu ainsi que d'une synthèse et d'une analyse critique des résultats observés. À ces données s'ajoutent des recommandations de bonne pratique clinique, dont la qualité a été évaluée à partir d'une grille reconnue, et une analyse des données contextuelles et de la perspective des cliniciens intégrant l'opinion d'experts québécois. L'appréciation des différentes sources de données, en compensant les biais inhérents à chacune d'elles, a permis l'élaboration de recommandations dont la fiabilité est ainsi accrue.

La principale limite de cette évaluation tient à la faiblesse de certaines données scientifiques disponibles pour évaluer l'efficacité des IgIV pour plusieurs indications étudiées. En effet, leur efficacité pour 17 des 18 indications analysées est associée à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant à partir des études primaires publiées. La faiblesse de la preuve s'explique principalement par une qualité méthodologique faible liée à des biais importants et à l'inclusion de petits groupes de participants qui réduisent la généralisabilité et la puissance statistique des résultats. De plus, une proportion importante d'études a été réalisée il y a 25 ans ou plus, ce qui limite grandement la généralisabilité des résultats au contexte de soins actuel. Par ailleurs, les données probantes de même que les recommandations des guides de pratique clinique présentaient un manque de cohérence plus ou moins marqué pour plusieurs indications. Pour le traitement ou la prévention de cinq infections virales, l'efficacité des IgIV est associée à un niveau de preuve insuffisant puisqu'aucune étude primaire n'était disponible. Ainsi, pour huit infections virales, pour lesquelles la cohérence des données était réduite ou pour lesquelles l'efficacité des IgIV est associée à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant, les recommandations des guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens ont constitué une source de données qui a eu un poids plus important que pour les autres indications dans l'élaboration des recommandations.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Les recommandations cliniques de l'INESSS sur l'usage optimal des IgIV en transplantation d'organes solide sont le fruit d'un travail systématique et rigoureux, qui a intégré les données scientifiques, les meilleures recommandations de bonne pratique clinique et l'expérience de cliniciens québécois issus de différentes spécialités – infectiologie, néphrologie, cardiologie, pneumologie, hépatologie, immunologie et hématologie-médecine transfusionnelle. Des données contextuelles ont également été considérées. L'appréciation de ces différentes sources de données a permis d'accroître la fiabilité des recommandations. Celles-ci ont été rédigées dans un souci de concision et de clarté, afin d'être reprises dans un guide d'usage optimal destiné aux médecins qui détiennent une expertise dans le suivi des personnes ayant reçu une greffe d'organe solide et qui prescrivent ou administrent un traitement aux IgIV pour traiter ou prévenir un rejet de greffe ou une infection. L'argumentaire scientifique, contextuel et la perspective clinique des experts consultés qui ont conduit aux recommandations cliniques sont présentés au [tableau D-2](#) de l'annexe D du présent rapport.

<b>Indications pour lesquelles les IgIV sont envisageables en option de traitement et conditions d'usage</b>
<p><b>Prévention d'un rejet de greffe chez une personne qui a reçu une transplantation de rein, de cœur, de poumon, de pancréas ou d'intestin grêle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement pour les personnes qui présentent une hyperimmunisation ou en cas d'une transplantation HLA ou ABO incompatible.</li> </ul>
<p><b>Prévention d'un rejet de greffe chez une personne qui a reçu une transplantation de foie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en cas d'une transplantation HLA ou ABO incompatible.</li> </ul>
<p><b>Traitement d'un rejet de greffe chez une personne qui a reçu une transplantation d'organe solide</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en présence d'un rejet humoral aigu de greffe.</li> </ul>
<p><b>Traitement d'une infection au parvovirus B19 chez une personne qui a reçu une transplantation d'organe solide</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en présence d'une infection au parvovirus B19</li> </ul> <p><i>Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent être considérées en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques, pour traiter une aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19.</i></p>
<p><b>Traitement d'une infection au polyomavirus BK chez une personne qui a reçu une transplantation d'organes solides</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en présence d'une néphropathie prouvée au polyomavirus BK, particulièrement si un rejet de greffe concomitant est suspecté pour les personnes qui ont reçu une greffe de rein</li> </ul>

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

- Prévention des infections suivantes chez une personne qui a reçu une transplantation d'organe solide :
  - virus d'Epstein-Barr
  - norovirus
  - virus HHV-6
  - parvovirus B19
  - polyomavirus BK
  - adénovirus
  - virus du Nil occidental
- Traitement des infections suivantes chez une personne qui a reçu une transplantation d'organe solide :
  - virus d'Epstein-Barr
  - norovirus
  - virus HHV-6

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

- Prévention d'un rejet de greffe chez une personne hyperimmunisée qui a reçu une transplantation de foie
- Prévention d'une infection par un virus respiratoire syncytial, chez une personne qui a reçu une transplantation d'organe solide
- Traitement d'un rejet humoral chronique de greffe chez une personne qui a reçu une transplantation d'organe solide
- Traitement d'une infection, chez une personne qui a reçu une transplantation d'organe solide, par :
  - un virus respiratoire syncytial
  - un adénovirus
  - le virus du Nil occidental

*Dans le cas d'une hypogammaglobulinémie secondaire, veuillez-vous référer au guide d'usage optimal des immunoglobulines en immunologie clinique.*

## CONCLUSION

Le présent projet avait pour objectif de formuler des recommandations sur l'usage optimal, au Québec, des IgIV pour 18 indications en transplantation d'organes solides, sous la forme d'un guide d'usage optimal. Pour élaborer ces recommandations, l'INESSS a adopté une approche collaborative, soit la « mobilisation des connaissances ». Cette approche repose sur l'appréciation des données scientifiques et contextuelles ainsi que de la perspective des cliniciens, lesquelles servent à établir l'« ensemble de la preuve ».

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre de ce projet, l'efficacité et l'innocuité des IgIV ont été évaluées pour 18 indications en transplantation d'organe solide. Puisque les données disponibles concernent exclusivement les IgIV en transplantation d'organes solides, l'INESSS a élaboré un guide d'usage optimal qui porte spécifiquement sur les IgIV.

Des données probantes sur l'efficacité des IgIV étaient disponibles seulement pour certaines indications étudiées et le niveau de preuve a été jugé faible ou insuffisant pour 17 des 18 indications à l'étude.

L'appréciation des données scientifiques et contextuelles ainsi que de la perspective des cliniciens a permis d'arriver aux conclusions suivantes :

- l'INESSS recommande que l'usage des IgIV soit envisageable en option de traitement, en traitement de deuxième intention ou dans des situations particulières, pour le traitement ou la prévention d'un rejet de greffe selon des conditions particulières d'usage chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide, pour le traitement des infections au parvovirus B19 et au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide;
- l'INESSS ne recommande pas l'usage des IgIV pour la prévention des infections au virus d'Epstein-Barr, au norovirus, au virus HHV-6, au parvovirus B19, au polyomavirus BK, aux adénovirus ou au virus du Nil occidental et pour le traitement des infections au virus d'Epstein-Barr, au norovirus et au virus HHV-6 chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide.

En raison de l'insuffisance des données, l'INESSS n'a pas été en mesure de formuler des recommandations concernant l'usage des IgIV pour la prévention d'un rejet de greffe chez les personnes hyperimmunisées qui ont reçu une transplantation de foie, pour le traitement d'un rejet humoral chronique chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organes solides, pour la prévention des infections au virus respiratoire syncytial ou pour le traitement des infections au virus respiratoire syncytial, aux adénovirus et au virus du Nil occidental chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide.

L'usage des IgIV peut être associé à des réactions transfusionnelles habituellement non graves. Des réactions transfusionnelles graves, lesquelles sont rares, ont toutefois été rapportées.

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

## MISE À JOUR

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

## 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).
- Allen UD et Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13652.
- Anesi JA et Silveira FP. Arenaviruses and West Nile Virus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13576.
- Bachelet T, Nodimar C, Taupin JL, Lepreux S, Moreau K, Morel D, et al. Intravenous immunoglobulins and rituximab therapy for severe transplant glomerulopathy in chronic antibody-mediated rejection: A pilot study. *Clin Transplant* 2015;29(5):439-46.
- Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol* 2017;18(1):174.
- Benotmane I, Solis M, Velay A, Cognard N, Olagne J, Gautier Vargas G, et al. Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients—Results from a proof-of-concept study. *Am J Transplant* 2021;21(1):329-37.
- Bollée G, Anglicheau D, Loupy A, Zuber J, Patey N, Mac Gregor D, et al. High-dosage intravenous immunoglobulin-associated macrovacuoles are associated with chronic tubulointerstitial lesion worsening in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1461-8.
- British Transplantation Society (BTS). Guidelines for antibody incompatible transplantation. Third Edition. Macclesfield, Royaume-Uni : BTS; 2015. Disponible à : [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/02\\_BTS\\_Antibody\\_Guidelines-1.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/02_BTS_Antibody_Guidelines-1.pdf).
- 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.
- Bunchman TE, Parekh RS, Kershaw DB, Smoyer WE, Flynn JT, Valentini RP, Sedman AB. Beneficial effect of Sandoglobulin upon allograft survival in the pediatric renal transplant recipient. *Clin Transplant* 1997;11(6):604-7.

- Chih S, McDonald M, Dipchand A, Kim D, Ducharme A, Kaan A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Cardiac Transplant Network Position Statement on heart transplantation: Patient eligibility, selection, and post-transplantation care. *Can J Cardiol* 2020;36(3):335-56.
- 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).
- Denzin NK et Lincoln YS. Handbook of qualitative research. 2<sup>e</sup> éd. Thousand Oaks, CA : Sage; 2000.
- Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Second edition update. Londres, Angleterre : Department of Health; 2011. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>.
- Eid AJ et Ardura MI. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13535.
- Evanovitch D, Owens W, McLeod L, Shepherd L. The Ontario Immune Globulin Screening Pilot (IGSP) for Neurology [information publiée dans la Newsletter de l'Ontario Regional Blood Coordinating Network (ORBCoN)]. Toronto, ON : 2019. Disponible à : <http://transfusionontario.org/en/may-2019/>.
- Florescu DF et Schaenman JM. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13527.
- 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>.
- Furmanczyk-Zawiska A, Urbanowicz A, Perkowska-Ptasinska A, Baczowska T, Sadowska A, Nazarewski S, et al. Human pooled immunoglobulin as treatment of active antibody-mediated rejection of transplanted kidney. *Transplant Proc* 2016;48(5):1446-50.
- Gäckler A, Struve C, Mülling N, Eisenberger U, Korth J, Babel N, et al. Norovirus infections in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2021;105(12):2655-60.
- Glantz D, Rostaing L, Merville P, Squifflet JP, Lebranchu Y. Intravenous immunoglobulins in the prevention of rejection of a second or third kidney graft. *Transplant Proc* 2018;50:70-1.
- 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).
- Halim MA, Al-Otaibi T, Gheith O, Mosaad A, Zakaria Z, Said T, et al. Long-term follow-up of active treatment versus minimization of immunosuppressive agents in patients with BK virus-associated nephropathy after kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2016;14(1):58-65.
- Halim MA, Al-Otaibi T, Gheith O, Zkaria Z, Mosaad A, Said T, et al. Active management versus minimization of immunosuppressives of BK virus-associated nephropathy after a kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2014;12(6):528-33.
- Héma-Québec. Tous ensemble pour la santé – Rapport annuel 2020-2021. Montréal, Qc : Héma-Québec; 2021. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA-2020-2021/HQ-RA2020-2021-FR.pdf>.
- Hirsch HH et Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13528.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Annexes complémentaires – Usage optimal des immunoglobulines en transplantation d'organes solides. Québec, Qc : INESSS; 2022. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal des immunoglobulines en rhumatologie. Québec, Qc : INESSS; 2021a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/usage-optimal-des-immunoglobulines-en-rhumatologie.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal des immunoglobulines en infectiologie. Québec, Qc : INESSS; 2021b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/usage-optimal-des-immunoglobulines-en-infectiologie.html>.
- 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). Guide d'usage optimal des immunoglobulines en neurologie. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/guide-dusage-optimal-des-immunoglobulines-en-neurologie.html>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2019-2020. Québec, Qc : INSPQ; 2021. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2823-utilisation-immunoglobulines-intraveineuses-cutanees.pdf>.

- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2017 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2019. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2586\\_incidents\\_accidents\\_tranfusionnels\\_2017.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2586_incidents_accidents_tranfusionnels_2017.pdf).
- Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: Report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3256-62.
- Kable K, Davies CD, O'Connell P J, Chapman JR, Nankivell BJ. Clearance of BK virus nephropathy by combination antiviral therapy with intravenous immunoglobulin. *Transplant Direct* 2017;3(4):e142.
- 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.
- Lichvar AB, Ensor CR, Zeevi A, Morrell MR, Pilewski JM, Hayanga JWA, et al. Detrimental association of hypogammaglobulinemia with chronic lung allograft dysfunction and death is not mitigated by on-demand immunoglobulin G replacement after lung transplantation. *Prog Transplant* 2019;29(1):18-25.
- Luque Y, Anglicheau D, Rabant M, El Karoui K, Jamme M, Aubert O, et al. Renal safety of high-dose, sucrose-free intravenous immunoglobulin in kidney transplant recipients: An observational study. *Transpl Int* 2016;29(11):1205-15.
- Manuel O et Estabrook M. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13511.
- Matignon M, Pilon C, Commereuc M, Grondin C, Leibler C, Kofman T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in kidney transplant recipients with de novo DSA: Results of an observational study. *PLoS One* 2017;12(6):e0178572.
- Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torres A, Gutierrez-Dalmau A, Osuna A, et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant* 2018;18(4):927-35.
- Naef B, Nilsson J, Wuethrich RP, Mueller TF, Schachtner T. Intravenous immunoglobulins do not prove beneficial to reduce alloimmunity among kidney transplant recipients with BKV-associated nephropathy. *Transpl Int* 2021;34(8):1481-93.
- 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>.

- Octapharma Canada. Monographie de produit : OCTAGAM® 10 %. Immunoglobuline intraveineuse (humaine). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2020. Disponible à : <https://docplayer.fr/207787809-Monographie-de-produit-octagam-10.html>.
- 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).
- Peraldi MN, Akposso K, Haymann JP, Flahaut A, Marlin C, Rondeau E, Sraer JD. Long-term benefit of intravenous immunoglobulins in cadaveric kidney retransplantation. *Transplantation* 1996;62(11):1670-3.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3S):S1-S46.
- Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project (Prairie Collaborative IG). Criteria for the clinical use of immune globulin. Edmonton, AB: Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2018. Disponible à : <https://www.ihe.ca/advanced-search/criteria-for-the-clinical-use-of-immune-globulin-1st-edition>.
- Santé Canada. Protéger l'accès des Canadiens aux immunoglobulines. Rapport final du Comité d'experts sur l'approvisionnement en produits d'immunoglobuline et ses répercussions au Canada [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2018. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/programmes/comite-expert-approvisionnement-produits-immunoglobuline-repercussions-canada/protoger-access-canadiens-immunoglobulines.html>.
- Santé Canada. Information sur le risque de formation de caillots sanguins avec les produits d'immunoglobulines [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41783a-fra.php>.
- Santé Canada. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) : effets hémolytiques. Bulletin canadien des effets indésirables 2009;19(4):1-3. Disponible à : [https://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v19n4-fra.pdf](https://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n4-fra.pdf).
- 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).
- Stratta RJ, Shaefer MS, Cushing KA, Markin RS, Reed EC, Langnas AN, et al. A randomized prospective trial of acyclovir and immune globulin prophylaxis in liver transplant recipients receiving OKT3 therapy. *Arch Surg* 1992;127(1):55-64.

# ANNEXE A

## Cadre conceptuel de mobilisation des connaissances

La mobilisation des connaissances se caractérise par :

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

## ANNEXE B

### 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> <p>✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais</p> <p>OU</p> <p>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais</p> <p><b>Qualité élevée</b></p> <p>✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais</p> <p>✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais</p> <p><b>Qualité modérée</b></p> <p>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais</p> <p>✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais</p> <p><b>Qualité faible</b></p> <p>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais</p> <p>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais</p> <p>✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais</p>
<p><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> <p>✓ Toutes les études sont cohérentes</p> <p><b>Cohérence élevée</b></p> <p>✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée</p> <p><b>Cohérence modérée</b></p> <p>✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude relativement à la question clinique.</p>

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
	<p><b>Cohérence faible</b>  ✓ Les études sont incohérentes</p> <p><b>Sans objet</b> (1 seule étude)</p>
<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

## Mandat du comité consultatif

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

À cette fin, le comité devra notamment :

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

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

## ANNEXE D

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

**Tableau D-1 Recommandations des GPC sur l'usage des IgIV pour les 18 indications retenues en transplantation d'organes solides**

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>Prévention des rejets de greffe chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide</b>	<b>Recommandées par 5 GPC sur 5</b>	
	1-Recommandées pour prévenir les rejets de greffe chez des personnes hyperimmunisées	DO
	2- Recommandées pour prévenir les rejets de greffe chez des personnes hyperimmunisées	Blue recommendation
	3- Recommandées pour prévenir les rejets de greffe lors de transplantation ABO ou HLA incompatible ou chez les personnes hyperimmunisées pour améliorer la probabilité de transplantation	1
	4- Recommandées pour prévenir les rejets de greffe lors de transplantation ABO ou HLA incompatibles [BTS, 2015]	1C
5- Recommandées comme traitement de désensibilisation pour faciliter la transplantation de cœur [Chih <i>et al.</i> , 2020]	Recommandation faible / Preuve de qualité modérée	
<b>Traitement des rejets de greffe chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide</b>	<b>Recommandées par 7 GPC sur 7</b>	
	1- Recommandées pour traiter les rejets aigus de greffe médiés par les anticorps quand les autres thérapies sont inefficaces. Les IgIV peuvent être considérées pour traiter un rejet de greffe cellulaire dans certains cas exceptionnels quand les autres thérapies sont inefficaces ou contre-indiquées.	DO / DO not know recommendation
	2- Recommandées pour traiter les rejets de greffe médiés par les anticorps, particulièrement chez des personnes qui présentent un rejet de greffe résistant aux stéroïdes ou une contre-indication aux autres thérapies	Blue recommendation
	3- Recommandées pour traiter les rejets aigus de greffe médiés par les anticorps	1
	4- Recommandées pour traiter les rejets aigus de greffe médiés par les anticorps [BTS, 2015]	2D
	5- Recommandées pour traiter les rejets humoraux aigus pour les transplantions de rein [Perez <i>et al.</i> , 2017]	III C
	6- Recommandées pour traiter les rejets aigus médiés par les anticorps [Baker <i>et al.</i> , 2017]	2C
7- Recommandées pour traiter les rejets de greffe médiés par les anticorps lors de la transplantation de cœur [Chih <i>et al.</i> , 2020]	Recommandation faible / Preuve de qualité faible	
<b>Prévention ou traitement des infections au virus respiratoire syncytial</b>	<b>Envisageables en option de traitement ou en situation exceptionnelle pour traiter les infections respiratoires par 3 GPC sur 4; Absence de recommandation pour la prévention des infections respiratoires</b>	
	1- Non recommandées pour prévenir ou traiter les infections respiratoires chez les personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide. Néanmoins, les IgIV peuvent être envisagées en plus des traitements antiviraux pour prévenir les infections des voies respiratoires inférieures par un virus syncytial chez des personnes à risque qui ont reçu une transplantation de poumon. Les preuves sont insuffisantes pour recommander ou non les IgIV pour traiter une infection respiratoire non syncytiale.	Do not do recommendation / Do not know recommendation
	2- Recommandées chez des personnes qui développent une pneumonie virale après une transplantation de cœur et/ou de poumon	Blue recommendation
	3- Non examinées	S.O.
4- Les IgIV peuvent être considérées en association avec d'autres thérapies chez les personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide pour traiter une infection respiratoire des voies supérieures ou inférieures par un virus respiratoire syncytial ou par le virus de la grippe [Manuel et Estabrook, 2019].	Recommandation faible / Preuve de qualité faible	

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>Prévention ou traitement des infections au virus d'Epstein-Barr</b>	<b>Non recommandées pour prévenir ou traiter les infections au virus d'Epstein-Barr par 2 GPC sur 4</b>	
	1- Non recommandées pour prévenir ou traiter les troubles lymphoprolifératifs post-greffe associés au virus d'Epstein-Barr	Do not do recommendation
	2- Non examinées	S.O.
	3- Non examinées	S.O.
<b>Prévention ou traitement des infections au virus d'Epstein-Barr</b>	4- Non recommandées pour prévenir ou traiter les troubles lymphoprolifératifs post-greffe associés au virus d'Epstein-Barr [Allen et Preiksaitis, 2019].	Recommandation forte / Preuve de qualité faible
	<b>Non recommandées pour traiter une infection gastro-intestinale par 1 GPC sur 3; Absence de recommandation pour la prévention des infections gastro-intestinales</b>	
	1- Non recommandées pour traiter les syndromes de gastro-entérite virale réfractaire et persistante (autres que norovirus ou rotavirus)	Do not do recommendation
	2- Non examinées	S.O.
<b>Prévention ou traitement des infections au norovirus</b>	3- Non examinées	S.O.
	<b>Envisageables en option de traitement ou en situation exceptionnelle pour traiter les infections au parvovirus B19 par 1 GPC sur 4; Absence de recommandation pour la prévention des infections au parvovirus B19</b>	
	1- Non examinées	S.O.
	2- Non examinées	S.O.
<b>Prévention ou traitement des infections au parvovirus B19</b>	3- Non examinées	S.O.
	4- Les IgIV peuvent être envisagées pour traiter des infections au parvovirus B19.	Recommandation forte / Preuve de qualité modérée
	Les preuves sont insuffisantes pour recommander ou non les IgIV pour prévenir les infections au parvovirus B19.	Recommandation faible / Preuve de qualité faible
	<b>Envisageables en option de traitement ou en situation exceptionnelle pour traiter les infections au polyomavirus BK par 1 GPC sur 4; Absence de recommandation pour la prévention des infections au polyomavirus BK</b>	
<b>Prévention ou traitement des infections au polyomavirus BK</b>	1- Non examinées	S.O.
	2- Non examinées	S.O.
	3- Non examinées	S.O.
	4- Les IgIV peuvent être envisagées pour traiter les personnes atteintes d'ADNémie ou d'une néphropathie associée au polyomavirus BK. [Hirsch et Randhawa, 2019]	Recommandation faible / Preuve de qualité faible
<b>Prévention ou traitement des infections au virus du Nil occidental</b>	<b>Envisageables en option de traitement ou en situation exceptionnelle pour traiter les infections au virus du Nil occidental par 1 GPC sur 4; Absence de recommandation pour la prévention des infections au virus du Nil occidental</b>	
	1- Non examinées	S.O.
	2- Non examinées	S.O.
	3- Non examinées	S.O.
<b>Prévention ou traitement des infections au virus du Nil occidental</b>	4- Les IgIV peuvent être envisagées pour traiter une infection au virus du Nil occidental. [Anesi et Silveira, 2019]	Recommandation faible / Preuve de qualité modérée
	<b>Envisageables en option de traitement ou en situation exceptionnelle pour traiter les infections aux adénovirus par 1 GPC sur 4; Absence de recommandation pour la prévention des infections aux adénovirus</b>	
	1- Non examinées	S.O.
	2- Non examinées	S.O.
<b>Prévention ou traitement des infections aux adénovirus</b>	3- Non examinées	S.O.
	4- Les IgIV peuvent être bénéfiques pour traiter une infection aux adénovirus chez des personnes qui développent une hypogammaglobulinémie. [Florescu et Schaeffer, 2019]	Recommandation faible / Preuve de qualité faible
	<b>Absence de recommandation pour la prévention ou le traitement des infections au virus HHV-6</b>	
	1- Non examinées	S.O.
<b>Prévention ou traitement des infections au virus HHV-6</b>	2- Non examinées	S.O.
	3- Non examinées	S.O.

La légende associée au niveau de preuve et à la force des recommandations selon chacun des GPC est détaillée aux tableaux G-3 à G-9 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022].

**Tableau D-2 Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et de la perspective des cliniciens sur l'usage des IgIV pour chacune des indications à l'étude en transplantation d'organes solides**

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la maladie	Données médico-administratives (2018-2019)	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
<b>1- Prévention du rejet de greffe (personnes hyperimmunisées ou greffe HLA ou ABO incompatible)</b>					
<b>REIN</b>					
<b>ENFANT :</b> Aucune différence statistiquement significative quant à l'incidence des rejets de greffe traités avec OKT3 dans les 12 mois suivant la transplantation (1 étude de cohorte sans analyse statistique)	Faible	<b>Recommandées :</b> 1-Recommandées pour prévenir les rejets de greffe chez des personnes hyperimmunisées 2- Recommandées pour prévenir les rejets de greffe chez des personnes hyperimmunisées 3- Recommandées pour prévenir les rejets de greffe lors de transplantation ABO ou HLA incompatible ou chez les personnes hyperimmunisées pour améliorer la probabilité de transplantation 4- Recommandées pour prévenir les rejets de greffe lors de transplantations ABO ou HLA incompatibles [BTS, 2015] 5- Recommandées comme traitement de désensibilisation pour faciliter la transplantation de cœur [Chih <i>et al.</i> , 2020]	Le rejet de greffe peut survenir peu de temps après la greffe, mais peut également survenir des semaines, des mois, voire des années après la transplantation. Les symptômes du rejet de greffe varient en fonction de l'organe transplanté.	Administration de 11 965 g d'Ig à 92 personnes pour la désimmunisation pré/post-greffe d'organes soit 2,7 % des usagers et Administration de 10 g d'Ig à 2 personnes pour une incompatibilité ABO soit 0,1 % des usagers	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent que de nombreux protocoles très différents de désensibilisation sont mis en place dans les centres hospitaliers pour la prévention des rejets de greffe. Ces traitements peuvent comprendre des immunosuppresseurs, de la plasmaphérese et/ou des IgIV. Ainsi les études repérées comparent des protocoles très différents rendant difficile l'élaboration d'une recommandation ferme.</li> <li>Les membres du comité s'accordent pour recommander en option de traitement l'usage des IgIV pour prévenir les rejets du greffon chez des personnes hyperimmunisées ou en cas de greffe HLA ou ABO incompatible, et qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de pancréas ou d'intestin grêle.</li> <li>Dans un contexte de greffe de foie, les IgIV ne sont pas utilisées en prévention des rejets de greffe, mais seulement en traitement d'un rejet aigu de greffe. Ainsi les membres du comité s'accordent pour indiquer dans la catégorie « données insuffisantes », la prévention des rejets de greffe chez des personnes qui ont reçu une greffe de foie et qui développent une</li> </ul>
<b>ADULTE :</b> Aucune différence statistiquement significative quant à l'incidence des rejets du greffon avec ou sans IgIV (3 études de cohorte et 1 ECRA) Augmentation statistiquement significative des épisodes de rejet aigu du greffon avec des IgIV comparativement au placebo (1 ECRA)	Modéré				
Amélioration du taux de survie des greffons avec les IgIV comparativement à un traitement sans IgIV (1 ECRA)	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique		Données contextuelles et perspective des cliniciens			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la maladie	Données médico-administratives (2018-2019)	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
Aucune différence significative avec versus sans IgIV concernant le taux de clairance de la créatinine ou du débit de filtration glomérulaire (3 études de cohorte)	Modéré				<p>hyperimmunisation. Les membres du comité recommandent en option de traitement les IgIV pour prévenir les rejets du greffon chez des personnes qui ont reçu une greffe de foie HLA ou ABO incompatible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En outre, les IgIV peuvent être utilisées dans les protocoles de désensibilisation chez les personnes qui nécessitent une greffe d'organes solides et pour lesquelles un traitement de désensibilisation est à envisager pour rendre la personne éligible à une greffe. Au Québec, l'usage des protocoles de désensibilisation est peu utilisé. Les membres du comité concluent que la recommandation pour la prévention des rejets de greffe englobe ces cas particuliers.</li> </ul>
Aucune différence significative avec ou sans IgIV ou pr rapport à un placebo quant au le taux de survie des personnes transplantées (1 étude de cohorte et 2 ECRA)	Modéré				
Aucune étude repérée pour la prévention des rejets de greffe chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur	Insuffisant				
<b>POUMON</b>					
Aucune différence statistiquement significative avec ou sans IgIV quant au score de rejet de greffe (1 étude de cohorte)	Faible				
Aucune différence statistiquement significative avec ou sans IgIV quant à l'incidence du dysfonctionnement chronique de l'allogreffe pulmonaire (1 étude de cohorte)	Faible				
Différence statistiquement significative en défaveur des IgIV comparativement à un traitement sans IgIV quant au taux de survie des personnes transplantées (1 étude de cohorte)	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la maladie	Données médico-administratives (2018-2019)	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
<b>CŒUR, FOIE, PANCRÉAS, INTESTIN GRÊLE</b>					
Aucune étude repérée pour la prévention des rejets de greffe chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle	Insuffisant				
<b>2- Traitement du rejet de greffe hyperréagique ou aigu et chronique</b>					
<b>REIN</b>					
Aucune différence statistiquement significative entre le traitement combinant IgIV + rituximab et l'absence de traitement quant au taux de survie du greffon après le développement d'un rejet de greffe chronique (1 étude de cohorte)	Faible	<b>Non recommandées</b> 1-Recommandées pour traiter les rejets aigus de greffe médiés par les anticorps quand les autres thérapies sont inefficaces. Les IgIV peuvent être considérées pour traiter un rejet de greffe cellulaire dans certains cas exceptionnels quand autres thérapies sont inefficaces ou contre-indiquées. 2- Recommandées pour traiter les rejets de greffe médiés par les anticorps, particulièrement chez des personnes qui présentent un rejet de greffe résistant aux stéroïdes ou une contre-indication aux autres thérapies 3- Recommandées pour traiter les rejets aigus de greffe médiés par les anticorps 4- Recommandées pour traiter les rejets aigus de greffe médiés par les anticorps [BTS, 2015] 5- Recommandées pour traiter les rejets humoraux aigus pour les transplantations de rein	Le rejet de greffe peut être suraigu (il survient dans les heures qui suivent la transplantation et se manifeste en général par une oblitération des vaisseaux qui irriguent l'organe), aigu (il survient à partir du 4 <sup>e</sup> jour post-greffe par une infiltration des cellules immunitaires dans l'organe greffé) ou chronique (le rejet s'installe insidieusement au cours du temps pour	Administration de 11 965 g d'Ig à 92 personnes pour la désimmunisation pré/post-greffe d'organes soit 2,7 % des usagers	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité jugent important de séparer les recommandations pour les rejets humoraux de greffe (hyperréagique ou aigus ou chroniques) et les rejets de greffe cellulaire (aigus ou chroniques).</li> <li>Les membres du comité indiquent que la littérature portant sur l'OKT3 est clairement obsolète. Ils ajoutent que les protocoles des études sont variables et différents de ce qui est actuellement utilisé en clinique.</li> <li>Les membres du comité indiquent que les IgIV sont utilisées pour les rejets humoraux médiés par les anticorps, qu'ils soient aigus ou chroniques. Les IgIV peuvent être parfois envisagées dans un contexte hyperréagique pour les personnes qui développent des anticorps dirigés contre le donneur.</li> </ul>
Aucune différence statistiquement significative entre le traitement combinant IgIV + rituximab et un placebo quant à la filtration glomérulaire après le développement d'un rejet de greffe chronique (1 ECRA)	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la maladie	Données médico-administratives (2018-2019)	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
Aucune différence statistiquement significative entre le traitement combinant IgIV + méthylprednisolone et la méthylprednisolone seule quant au taux de de filtration glomérulaire chez des personnes qui ont développé un rejet de greffe médié par les anticorps (1 étude de cohorte)	Faible	[Perez <i>et al.</i> , 2017] 6- Recommandées pour traiter les rejets aigus médiés par les anticorps [Baker <i>et al.</i> , 2017] 7- Recommandées pour traiter les rejets de greffe médiés par les anticorps lors de la transplantation de cœur [Chih <i>et al.</i> , 2020]	aboutir à une perte de fonction de l'organe greffé due à une fibrose).		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dans un contexte de rejet cellulaire, les membres du comité ne recommandent pas l'usage des IgIV pour cette indication. Néanmoins, ils jugent non pertinent d'ajouter ce point au guide.</li> <li>■ De plus les membres du comité indiquent que les données sont insuffisantes pour les rejets humoraux chroniques.</li> </ul>
<b>CŒUR, POUMON, FOIE, PANCRÉAS, INTESTIN GRÊLE</b>					
Aucune étude repérée pour le traitement des rejets de greffe chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle	Insuffisant				
<b>3- Infection aux virus respiratoires syncytiaux</b>					
<b>REIN, CŒUR, POUMON, FOIE, PANCRÉAS, INTESTIN GRÊLE</b>					
Aucune étude repérée pour la prévention ou le traitement des infections aux virus respiratoires chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de	Insuffisant	<b>Envisageable en option de traitement :</b> 1-Non recommandées pour prévenir ou traiter les infections respiratoires chez les personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide. Néanmoins, les IgIV peuvent être envisagées en plus des traitements antiviraux pour prévenir les	Le virus respiratoire syncytial provoque des symptômes mineurs ressemblant à ceux du rhume. Il est généralement	Administration de 540 g d'Ig à 4 personnes pour traiter une pneumonie, soit 0,1 % des usagers	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Les membres du comité indiquent que les IgIV ne sont pas administrées en prévention ou en traitement des infections respiratoires selon leur pratique. Ils s'accordent pour dire que l'usage des IgIV pour traiter ou prévenir une infection respiratoire chez les</li> </ul>

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la maladie	Données médico-administratives (2018-2019)	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle		infections des voies respiratoires inférieures par un virus syncytial chez des personnes à risque qui ont reçu une transplantation de poumon. Les preuves sont insuffisantes pour recommander ou non les IgIV pour traiter une infection respiratoire non syncytiale. 2- Recommandées chez des personnes qui développent une pneumonie virale après une transplantation de cœur et/ou de poumon. 3- Non examinées 4- Les IgIV peuvent être considérées en association avec d'autres thérapies chez les personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide pour traiter une infection respiratoire des voies supérieures ou inférieures par un virus respiratoire syncytial ou par le virus de la grippe.[Manuel et Estabrook, 2019]	bénin pour l'adulte, mais peut engendrer des symptômes graves pour les personnes transplantées et les jeunes enfants. Les virus respiratoires non syncytiaux sont d'origine différente et peuvent conduire à des infections graves chez des personnes transplantées.		personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle doit être classé dans la catégorie « données insuffisantes ».  ▪ Néanmoins, les membres du comité ajoutent que les IgIV peuvent être administrées chez des personnes dont le pronostic vital est engagé.
<b>4- Infection au virus d'Epstein-Barr</b>					
<b>REIN, CŒUR, POUMON, PANCRÉAS, INTESTIN GRÊLE</b>		<b>Non recommandées :</b> 1-Non recommandées pour prévenir ou traiter les troubles lymphoprolifératifs post-greffe associés au virus d'Epstein-Barr 2- Non examinées 3- Non examinées 4- Non recommandées pour prévenir ou traiter les troubles lymphoprolifératifs post-greffe associés au virus d'Epstein-Barr [Allen et Preiksaitis, 2019].	Le virus d'Epstein-Barr est un virus courant de la famille des herpès. Ce virus se manifeste généralement à l'enfance avec des symptômes légers. Le virus reste dans le corps toute la vie.	Aucune information sur l'administration d'Ig pour des personnes avec une greffe de rein en prévention ou en traitement d'une infection au virus d'Epstein-Barr.	▪ Les membres du comité ne recommandent pas les IgIV pour prévenir ou traiter les infections au virus d'Epstein-Barr chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide.
Aucune étude repérée pour la prévention ou le traitement des infections au virus d'Epstein-Barr chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de pancréas ou d'intestin grêle	Insuffisant				
<b>FOIE</b>					
Diminution statistiquement significative des infections au virus d'Epstein-Barr avec les IgIV + aciclovir comparativement à aciclovir seul chez des personnes avec une greffe de foie à risque d'infections (1 ECRA)	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la maladie	Données médico-administratives (2018-2019)	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
<b>5- Infections gastro-intestinales virales (norovirus)</b>					
<b>REIN</b>		<b>Non recommandées :</b> 1-Non recommandées pour traiter les syndromes de gastro-entérite virale réfractaire et persistante (autres que norovirus ou rotavirus) 2- Non examinées 3- Non examinées	Les norovirus sont un groupe de virus qui provoquent une gastro-entérite qui s'accompagne de diarrhée et/ou de vomissement.	Aucune information sur l'administration d'Ig pour des personnes avec une greffe de rein en traitement des infections gastro-intestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité ne recommandent pas les IgIV pour prévenir ou traiter les infections au norovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide.</li> <li>Ils ajoutent que ces infections sont généralement traitées par une diminution de l'immunosuppression.</li> </ul>
Augmentation non statistiquement significative de la durée des hospitalisations chez des personnes avec une greffe de rein et qui développent une infection chronique au norovirus avec les IgIV comparativement à un traitement sans Ig (1 étude de cohorte)	Faible				
<b>CŒUR, POUMON, FOIE, PANCRÉAS, INTESTIN GRÊLE</b>		Aucune étude repérée pour la prévention ou le traitement des infections gastro-intestinales chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle			
Aucune étude repérée pour la prévention ou le traitement des infections gastro-intestinales chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle	Insuffisant				
<b>6- Infection au parvovirus humain B19</b>					
<b>REIN, CŒUR, POUMON, FOIE, PANCRÉAS, INTESTIN GRÊLE</b>		<b>Envisageable en option de traitement :</b> 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Non examinées 4- Les IgIV peuvent être envisagées pour traiter des infections au parvovirus B19 [Eid et Ardura, 2019]. Les preuves sont insuffisantes pour recommander ou non les IgIV pour prévenir les infections au parvovirus B19 [Eid et Ardura, 2019].	L'infection au parvovirus B19 est aussi appelée la 5 <sup>e</sup> maladie éruptive. Les symptômes, sont habituellement légers se manifestent par une éruption cutanée.	Aucune information sur l'administration d'Ig pour des personnes avec une greffe de rein en prévention des infections au parvovirus humain B19	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité ne recommandent pas les IgIV pour prévenir les infections au parvovirus B19 chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide.</li> <li>Néanmoins les experts recommandent l'usage des IgIV en option de traitement pour traiter les infections au parvovirus B19 chez des personnes qui ont reçu une transplantation d'organe solide.</li> </ul>
Aucune étude repérée pour la prévention ou le traitement des infections au parvovirus humain B19 chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle	Insuffisant				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la maladie	Données médico-administratives (2018-2019)	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
<b>7- Infection au polyomavirus BK</b>					
<b>REIN</b>		<b>Envisageable en option de traitement :</b> 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Non examinées 4- Les IgIV peuvent être envisagées pour traiter les personnes atteintes d'ADNémie ou d'une néphropathie associée au polyomavirus BK [Hirsch et Randhawa, 2019]	Le polyomavirus BK peut conduire à une infection rénale persistante. Il cause une néphropathie avec des complications sérieuses chez des personnes à risque.	Administration de 135 g d'Ig à 1 personne pour traiter une infection au polyomavirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les membres du comité ne recommandent pas les IgIV pour prévenir des infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide.</li> <li>▪ Dans le contexte du traitement des infections au polyomavirus BK, les membres du comité indiquent que les études ne comparent pas les mêmes protocoles, les mêmes méthodes de surveillance de l'infection et les mêmes critères de diagnostic. Selon leur expérience clinique, les IgIV peuvent être utilisées chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein et qui développent une néphropathie à polyomavirus BK prouvée à la biopsie et en présence d'une virémie à polyomavirus BK. La néphropathie associée au polyomavirus BK se caractérise par une virémie et une altération de la fonction rénale. Elle est parfois difficile à différencier d'un rejet aigu de greffe. Dans le cas d'un rejet de greffe concomitant, le protocole d'immunosuppression est diminué, puis les IgIV peuvent être administrées. Ainsi, les membres du comité s'accordent pour recommander en option de traitement les IgIV pour traiter une néphropathie prouvée au polyomavirus BK, en particulier chez les personnes qui ont reçu une greffe de rein et qui développent un rejet de greffe concomitant.</li> <li>▪ Dans un contexte de greffe de poumon, de cœur, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle, certaines personnes peuvent également développer une néphropathie à polyomavirus BK. Dans ce cas, il n'est pas possible de diminuer de façon importante l'immunosuppression en raison du risque de rejet. Néanmoins les IgIV peuvent être administrées pour traiter la néphropathie, puisque la séroprévalence du</li> </ul>
<b>Prévention :</b>					
Diminution statistiquement significativement de la prévention des infections et des néphropathies associées au polyomavirus BK en faveur des IgIV comparativement à un traitement sans IgIV (1 étude de cohorte)	Faible				
Incidence des rejets de greffes légèrement supérieure avec les IgIV comparativement à un traitement sans IgIV (différence non statistiquement significative) (1 étude de cohorte)	Faible				
Aucune différence quant au taux de décès entre les traitements avec ou sans IgIV (1 étude de cohorte)	Faible				
Augmentation statistiquement significativement de la prévention des infections au polyomavirus BK avec le traitement combinant IgIV + rituximab comparativement aux traitements standards (1 étude de cohorte)	Faible				
Aucune différence significative entre le traitement combinant IgIV + rituximab et les traitements standards en ce qui concerne le développement	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique		Données contextuelles et perspective des cliniciens			
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la maladie	Données médico-administratives (2018-2019)	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
de néphropathies associées au polyomavirus BK, le taux de survie des personnes transplantées ou le taux de survie du greffon (1 étude de cohorte)					polyomavirus BK est importante dans la population générale et que les IgIV contiennent des anticorps anti-polyomavirus BK. Ainsi les membres du comité s'accordent pour recommander les IgIV en option de traitement pour traiter une néphropathie prouvée au polyomavirus BK.
Traitement :					
Augmentation statistiquement significative dans 1 étude et aucune différence dans une 2 <sup>e</sup> étude quant à l'incidence du rejet de greffe entre les traitements avec et sans IgIV chez les personnes avec une néphropathie associée au polyomavirus BK (2 études de cohorte)	Faible				
Diminution statistiquement significative dans 1 étude et aucune différence dans 2 autres études quant à la survie du greffon entre les traitements avec et sans IgIV chez les personnes avec une néphropathie associée au polyomavirus BK (3 études de cohorte)	Faible				
Aucune différence statistiquement significative quant au taux de survie des personnes avec une néphropathie associée au polyomavirus BK entre les traitements avec et sans IgIV (3 études de cohorte)	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la maladie	Données médico-administratives (2018-2019)	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
<b>CŒUR, POUMON, FOIE, PANCRÉAS, INTESTIN GRÊLE</b>					
Aucune étude repérée pour la prévention ou le traitement des infections au polyomavirus BK chez des personnes qui ont reçu une greffe de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle	Insuffisant				
<b>8- Infection au virus du Nil occidental</b>					
<b>REIN, CŒUR, POUMON, FOIE, PANCRÉAS, INTESTIN GRÊLE</b>		<b>Envisageable en option de traitement :</b> 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Non examinées 4- Les IgIV peuvent être envisagées pour traiter une infection au virus du Nil occidental. [Anesi et Silveira, 2019]	Le virus du Nil occidental est un virus courant au Canada qui ne conduit pas au développement de symptômes. Il est transmis par les piqûres de moustique.	Administration de 100g d'Ig à 1 personne avec une infection au virus du Nil occidental	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité ne recommandent pas des IgIV en prévention des infections au virus du Nil occidental chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide.</li> <li>Les membres du comité ajoutent que certaines données existent sur l'efficacité des IgIV pour traiter une infection au virus du Nil chez des personnes qui présentent une hypogammaglobulinémie et qui ont reçu ou non une transplantation d'organe solide. Néanmoins, les preuves sont insuffisantes pour recommander les IgIV pour traiter une infection au virus du Nil occidental.</li> </ul>
Aucune étude repérée pour la prévention ou le traitement des infections au virus du Nil occidental chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle	Insuffisant				
<b>9- Infection aux adénovirus</b>					
<b>REIN, CŒUR, POUMON, FOIE, PANCRÉAS, INTESTIN GRÊLE</b>		<b>Envisageable en option de traitement :</b> 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Non examinées 4- Les IgIV peuvent être bénéfiques pour traiter une infection aux adénovirus chez des personnes qui développent une hypogammaglobulinémie. [Florescu et Schaanman, 2019]	Les adénovirus existent sous 7 formes. La plupart des infections sont asymptomatiques ou génèrent des symptômes mineurs tels que la fièvre ou une infection des voies respiratoires.	Aucune information sur l'administration d'Ig pour des personnes avec une greffe de rein en prévention ou en traitement des infections aux adénovirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent que les IgIV ne sont pas recommandées en prévention des infections aux adénovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide.</li> <li>Ils ajoutent que les preuves scientifiques sont insuffisantes pour recommander ou non l'usage des IgIV pour traiter une infection aux adénovirus. Ainsi les membres du comité s'accordent pour inclure dans la</li> </ul>
Aucune étude repérée pour la prévention ou le traitement des infections aux adénovirus chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle	Insuffisant				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011]; 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Caractéristiques principales de la maladie	Données médico-administratives (2018-2019)	Commentaires des membres du comité consultatif et des parties prenantes
					catégorie « données insuffisantes », le traitement des infections aux adénovirus chez les personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide.
<b>10- Infection au virus HHV-6</b>					
<b>REIN, CŒUR, POUMON, FOIE, PANCRÉAS, INTESTIN GRÊLE</b>		<b>Absence de recommandation :</b> 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Non examinées	Le virus HHV-6 est l'un des 8 membres de la famille des herpès. Une infection au virus HHV-6 cause habituellement une fièvre et une éruption cutanée connue sous le nom de roséole, mais peut aussi être associée à des complications sévères comme une encéphalite, une myocardite ou une lymphadénopathie.	Aucune information sur l'administration d'Ig pour des personnes avec une greffe de rein en prévention ou traitement des infections au virus HHV-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent que les IgIV ne sont pas recommandées en prévention ou en traitement des infections au virus HHV-6 chez les personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide.</li> </ul>
Aucune étude repérée pour la prévention ou le traitement des infections au virus HHV-6 chez des personnes qui ont reçu une greffe de rein, de cœur, de poumon, de foie, de pancréas ou d'intestin grêle	Insuffisant				

**Tableau D-3 Synthèse des recommandations des guides de pratique clinique, des informations provenant des monographies, des données contextuelles et des perspectives des cliniciens concernant les modalités d'usage des IgIV**

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et des perspectives des cliniciens
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Informations provenant des monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
<b>Généralité</b>		
1-, 2-, 3- Non disponible	Non disponible	Les membres du comité considèrent que les trois phrases de la partie « généralité » sont importantes et doivent être conservées.
<b>Amorce d'un traitement par IgIV</b>		
<p>1 : Pour les personnes qui ont reçu une transplantation de rein ou d'autres organes solides et qui présentent des anticorps qui pourraient empêcher la transplantation ou un rejet actif de greffe médié par les anticorps. Les IgIV peuvent être considérées pour prévenir les virus respiratoires syncytiaux.</p> <p>2 : Pour les personnes qui ont reçu une transplantation de rein, de cœur ou de poumon et qui présentent des anticorps qui pourraient empêcher la transplantation ainsi que pour les personnes qui développent un rejet de greffe résistant aux stéroïdes ou pour lesquelles les autres thérapies sont contre-indiquées. Les IgIV sont administrées pour traiter une pneumonie virale.</p> <p>3 : Pour les personnes qui ont reçu une greffe de rein, de foie, de cœur, de pancréas, de poumon et d'autres organes, les IgIV sont administrées ou pour traiter les incompatibilités de greffe ABO ou HLA, ou le traiter des rejets aigus ou actifs médiés par les anticorps ou pour prévenir les rejets de greffe chez des personnes qui ont un taux élevé d'anticorps dirigés contre le donneur.</p> <p>4 : Traitement des personnes avec un rejet humoral aigu de greffe et qui ont reçu une transplantation de rein [Perez <i>et al.</i>, 2017].</p> <p>5 : Traitement des personnes avec un rejet aigu de greffe [Baker <i>et al.</i>, 2017]</p> <p>6 : Traitement des personnes avec un rejet médié par les anticorps ou traitement de désensibilisation pour faciliter la transplantation de cœur [Chih <i>et al.</i>, 2020]</p> <p>7 : Les IgIV peuvent être considérées pour les personnes qui ont reçu une greffe de poumon et avec une infection des voies</p>	Non disponible	Les membres du comité indiquent que la phrase "le consentement libre et éclairé de la personne à traiter devra avoir été obtenu et inscrit à son dossier médical" de la partie « Amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV » pourrait être enlevée lors de la prochaine mise à jour des guides, car cette phrase alourdit le guide. De plus, les formulaires d'accès aux IgIV comportent également cette précision sur le consentement libre et éclairé de la personne à traiter.

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et des perspectives des cliniciens
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Informations provenant des monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
<p>respiratoires [Manuel et Estabrook, 2019].</p> <p>8 : Pour les personnes transplantées avec une infection au parvovirus B19. [Eid et Ardura, 2019]</p> <p>9 : Les IgIV peuvent être considérées pour traiter les personnes transplantées avec une ADNémie ou une néphropathie associée au polyomavirus BK [Hirsch et Randhawa, 2019]</p> <p>10 : Les IgIV peuvent être considérées pour traiter une infection au virus du Nil occidental [Anesi et Silveira, 2019].</p> <p>11 : Les IgIV peuvent être considérées pour les personnes transplantées et avec une hypogammaglobulinémie pour traiter une infection aux adénovirus [Florescu et Schaenman, 2019].</p>		
<b>Dose et fréquence d'administration des IgIV</b>		
<p><b>Dose de départ pour les IgIV :</b></p> <p>1 : Une dose totale maximale d'IgIV de 2 g/kg est recommandée pour traiter un rejet de greffe médié par les anticorps. Une dose de 0,5 g/kg ajustée au poids pendant 5 à 7 jours pour traiter une infection respiratoire.</p> <p>2 : Une dose d'IgIV jusqu'à 2 g/kg est recommandée pour traiter une transplantation incompatible d'anticorps ou un rejet de greffe médié par les anticorps et répétée au besoin. Une dose de 0,5 g/kg pendant 5 jours pour traiter une pneumonie virale.</p> <p>3 : Une dose maximale d'IgIV de 2 g/kg est recommandée avant et après la transplantation lorsque les anticorps des donneurs menacent la transplantation, pour traiter un rejet de greffe médié par les anticorps.</p> <p>4 : Une dose totale d'IgIV de 2 g/kg, répartie sur 2 jours est recommandée pour traiter un rejet de greffe chez une personne qui a reçu une greffe de cœur [Chih <i>et al.</i>, 2020].</p> <p>5 : Une dose de 400 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs est recommandée pour traiter une infection au parvovirus B19 [Eid et Ardura, 2019].</p>	Non disponible	<p>Les membres du comité sont en accord avec les cycles de traitement proposés une dose de 2 g/kg divisée durant 2 à 5 jours pour l'adulte et une dose de 1-2 g/kg divisée durant 1 à 5 jours pour les enfants.</p> <p>Dans les cas d'une néphropathie au polyomavirus BK, les personnes peuvent être traitées sur une longue période avec des IgIV à cause du développement d'une hypogammaglobulinémie. Ce cas particulier du traitement des infections fait suite à la recommandation pour l'indication des hypogammaglobulinémies secondaires, qui se trouve déjà dans le GUO en immunologie clinique.</p>

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et des perspectives des cliniciens
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Informations provenant des monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
<b>Suivi du traitement par IgIV</b>		
<b>Type de professionnel effectuant le suivi :</b> 1-, 2-, 3- : Non disponible	Non disponible	Comme il a été mentionné précédemment, outre l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité et comme mentionnée précédemment, aucun suivi supplémentaire du traitement avec les IgIV n'est requis puisque l'administration est généralement ponctuelle.  Les membres du comité sont d'accord pour conserver que la phrase suivante :  « Une évaluation de la tolérance et de l'efficacité du traitement devrait être réalisée par un médecin avec l'expertise appropriée ou en consultation avec un médecin spécialiste. »
<b>Critères d'évaluation :</b> 1 : Évaluation de l'efficacité des IgIV, basée sur des mesures objectives établies au début du traitement pour traiter un rejet de greffe 2 : Évaluation de l'efficacité des IgIV, basée sur la réussite de la transplantation ou sur les symptômes de pneumonie virale 3 : Réduction du taux d'anticorps et/ou réduction des évidences du rejet de greffe et/ou de la fonction de la greffe	Non disponible	Les membres du comité sont d'accord pour répéter que la phrase suivante :  « Une évaluation de la tolérance et de l'efficacité du traitement devrait être réalisée par un médecin avec l'expertise appropriée ou en consultation avec un médecin spécialiste. »
<b>Arrêt d'un traitement par IgIV</b>		
1- Si la réponse au traitement n'est pas démontrée. 2-, 3- : Non disponible 4 : Si le taux d'anticorps n'est pas réduit après 3 mois de traitement [Chih <i>et al.</i> , 2020].	Non disponible	Pour les indications en transplantation d'organe solides, puisque les IgIV sont administrées de façon ponctuelle, aucun critère d'arrêt n'est requis.  Les membres du comité sont d'accord pour répéter la phrase suivante :  « Une évaluation de la tolérance et de l'efficacité du traitement devrait être réalisée par un médecin avec l'expertise appropriée ou en consultation avec un médecin spécialiste. »

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et des perspectives des cliniciens
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Informations provenant des monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
<b>Contre-indications communes</b>		
1-, 2-, 3- : Non disponible	<p>Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit</p> <p>Antécédents de réaction anaphylactique ou de réactions systémiques graves associées à l'administration d'Ig humaine</p> <p>Déficit sélectif en IgA (IgA sériques &lt; 0,05 g/L) avec présence d'anticorps anti-IgA</p>	Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en hématologie, en immunologie, en dermatologie en rhumatologie et en infectiologie. Les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de la transplantation d'organes solides.
<b>Précautions principales communes aux IgIV</b>		
1-, 2-, 3- : Non disponible	<p>Avant la perfusion : s'assurer que les patients sont correctement hydratés et qu'ils ne présentent pas d'hypovolémie</p> <p>Pendant la perfusion : surveiller les signes vitaux</p> <p>Patients à risque de développer une dysfonction rénale ou exposés à l'insuffisance rénale aiguë : administrer les IgIV à la vitesse de perfusion la plus lente possible et à la concentration minimale disponible</p> <p>Vérification périodique de la fonction rénale et du débit urinaire, particulièrement quand le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru</p> <p>Explorations de la fonction rénale : avant la première perfusion et à intervalle approprié par la suite</p> <p>Détérioration de la fonction rénale : l'arrêt de l'utilisation des IgIV doit être envisagé</p> <p>Thrombose : faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événements thromboemboliques</p>	Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en hématologie, en immunologie, en dermatologie en rhumatologie et en infectiologie. Les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de la transplantation d'organes solides.

*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)

