

Usage optimal des immunoglobulines  
en infectiologie  
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 infectiologie

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

## *Rédaction*

Julie Lefebvre  
Audrey Magron

## *Collaboration*

Geneviève Morrow

## *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 projet**

#### **Auteures principales**

Julie Lefebvre, Ph. D.  
Audrey Magron, Ph. D.

#### **Collaboratrice interne**

Geneviève Morrow, Ph. D.

#### **Coordonnatrice scientifique**

Marie-Claude Breton, Ph. D.

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

Ann Lévesque, Ph. D.

#### **Directrice**

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

#### **Repérage d'information scientifique**

Lysane St-Amour, M.B.S.I.  
Bin Chen, *tech. doc.*  
Flavie Jouandon, *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, 2021  
Bibliothèque et Archives Canada, 2021  
ISBN 978-2-550-90816-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage optimal des immunoglobulines en infectiologie - Rapport en soutien au guide d'usage optimal rédigé par Julie Lefebvre et Audrey Magron. Québec, Qc : INESSS; 2021. 93 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> Benjamin Rioux-Massé**, hématologue, médecine transfusionnelle, Centre hospitalier de l'Université 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>r</sup> Vilayvong Loungnarath**, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier universitaire de Québec

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

**D<sup>re</sup> Roseline Thibeault**, infectiologue-pédiatre, Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre mère-enfant Soleil

## Lecteurs externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

**D<sup>re</sup> Cybèle Bergeron**, microbiologiste-infectiologue pédiatrique, Université de Sherbrooke, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

**D<sup>r</sup> Antoine Couture-Cossette**, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

**D<sup>re</sup> Valérie Lamarre**, infectiologue-pédiatre, Université de Montréal, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

## Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

**D<sup>re</sup> Anique Ducharme**, cardiologue, Université de Montréal, présidente de la Société canadienne d'insuffisance cardiaque, directrice de la clinique d'insuffisance cardiaque, Institut de cardiologie de Montréal

**D<sup>re</sup> Anne Fournier**, cardiologue-pédiatre, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal

**D<sup>re</sup> Christine Houde**, cardiologue-pédiatre, Centre hospitalier universitaire de Québec, Université Laval

**D<sup>r</sup> Mario Sénéchal**, cardiologue, Université Laval, chef du secteur d'insuffisance et de transplantation cardiaque, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

## Déclaration d'intérêts

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

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

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

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

**D<sup>r</sup> Antoine Couture-Cossette** : auteur de l'article « Secular trends in incidence of invasive beta-hemolytic streptococci and efficacy of adjunctive therapy in Quebec, Canada, 1996-2016 », paru en 2018 dans le journal *Public Library of Science* (PLoS One).

## 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.....	XI
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 .....	14
1.6 Mise à jour .....	14
2 RÉSULTATS.....	15
2.1 Description des documents retenus .....	15
2.2 Efficacité des IgIV.....	16
2.2.1 Cardiomyopathie virale.....	16
2.2.2 COVID-19.....	20
2.2.3 Entérocolite à Clostridioides difficile.....	23
2.2.4 Éruption cutanée et mucosite induites par <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .....	25
2.2.5 Fasciite nécrosante .....	26

2.2.6	Prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale .....	28
2.2.7	Sepsis .....	31
2.2.8	Sepsis néonatal à entérovirus .....	33
2.2.9	Syndrome du choc toxique .....	34
2.2.10	Syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 .....	36
2.3	Innocuité .....	38
2.3.1	Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires.....	38
2.3.2	Effets indésirables dans les monographies.....	39
2.3.3	Avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration.....	41
2.3.4	Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec .....	41
2.3.5	Synthèse.....	42
2.4	Modalités d'usage.....	43
2.4.1	Recommandations issues des guides de pratique clinique .....	43
2.4.2	Aspects cliniques.....	47
2.4.3	Aspects médico-administratifs.....	47
2.4.4	Aspects économiques .....	48
2.4.5	Consultation des parties prenantes.....	49
	DISCUSSION.....	50
	RECOMMANDATIONS CLINIQUES .....	54
	CONCLUSION .....	58
	RÉFÉRENCES .....	60
	ANNEXE A.....	70
	Cadre conceptuel de mobilisation des connaissances .....	70
	ANNEXE B.....	71
	Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	71
	ANNEXE C.....	75
	Mandat du comité consultatif .....	75
	ANNEXE D.....	76
	Synthèse des recommandations des guides de bonne pratique clinique, des données contextuelles et de la perspective des cliniciens .....	76

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Liste des indications en infectiologie .....	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 .....	72
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 .....	74
Tableau D-1	Recommandations des GPC sur l'usage des IgIV pour les neuf indications retenues en infectiologie .....	76
Tableau D-2	Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et de la perspective des cliniciens sur l'usage des IgIV dans chacune des neuf indications à l'étude en infectiologie .....	78
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.....	89



# 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 l'infectiologie. L'encadrement de l'usage des Ig fait donc partie des préoccupations du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle du Québec, lequel a souligné un manque de recommandations concernant leur utilisation pour la plupart des indications en infectiologie.

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 infectiologie, sous la forme d'un guide d'usage optimal. Au terme de ce projet, l'Institut a élaboré des recommandations cliniques d'usage optimal des immunoglobulines humaines non spécifiques administrées par voie intraveineuse en infectiologie, pour traiter dix indications à l'étude.

## 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 collaborative, soit la « mobilisation des connaissances ». Cette approche 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 Ig, chez l'enfant et l'adulte, pour chacune des dix indications retenues en infectiologie, dix revues systématiques ont été effectuées à partir de plusieurs bases de données bibliographiques, couvrant la période depuis la date de leur création jusqu'en février 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 Ig, une revue systématique de la littérature a été effectuée pour y repérer les lignes directrices, les guides de pratique clinique et tout autre document présentant des recommandations cliniques, publiés de janvier 2011 à février 2021, pour les dix 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 Ig.

Pour le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19, une mise à jour de la recherche documentaire a été réalisée pour repérer tout nouveau document paru entre février et juillet 2021.

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

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

#### Données contextuelles et perspective des cliniciens

Le nombre de personnes traitées et la quantité (exprimée en grammes) d'Ig administrée 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 immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (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 dix indications en infectiologie 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 modéré à faible, que les IgIV sont efficaces pour traiter le syndrome du choc toxique et la cardiomyopathie virale chez l'enfant. La majorité des guides de pratique clinique retenus recommandent également l'usage des IgIV pour traiter le syndrome du choc toxique, particulièrement lorsqu'il est d'étiologie streptococcique. En revanche, les guides de pratique clinique ne recommandent pas l'usage des IgIV pour traiter les cardiomyopathies virales et c'est avec la perspective clinique des experts consultés que les recommandations finales ont été élaborées. Ainsi, il a été déterminé que les IgIV peuvent être recommandées en option de traitement pour traiter le syndrome du choc toxique et la cardiomyopathie virale chez les enfants atteints d'une myocardite virale aiguë sévère qui ont une fraction d'éjection abaissée ou une dysfonction cardiaque significative.

Les revues systématiques de la littérature indiquent que les IgIV sont inefficaces pour traiter l'entérocolite à *Clostridioides difficile* – avec un niveau de preuve jugé faible – et pour traiter l'éruption cutanée et la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae* – avec un niveau de preuve jugé insuffisant. Dans le cas de l'entérocolite à *Clostridioides difficile*, les guides de pratique clinique sont partagés sur le sujet et la moitié recommandent un usage en option de traitement ou en situation exceptionnelle. Dans le cas de l'éruption cutanée et de la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae*, les guides de pratique clinique ne formulent aucune recommandation. C'est donc grâce à la perspective des cliniciens qu'il a été suggéré de ne pas recommander l'usage des IgIV pour ces deux indications. Tout comme pour le syndrome de Stevens-Johnson, les membres du comité consultatif confirment que les IgIV pourraient être exceptionnellement envisagées pour traiter un cas sévère d'éruption cutanée et de mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae* lorsque toutes les autres options thérapeutiques ont échoué.

Les données des revues systématiques indiquent que les IgIV ne sont que peu ou pas efficaces comparativement au placebo ou au traitement sans IgIV pour cinq indications, soit le sepsis (niveau de preuve modéré), la cardiomyopathie virale chez l'adulte (niveau de preuve modéré), la prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale (niveau de preuve modéré à faible), la fasciite nécrosante (niveau de preuve faible) et la COVID-19 (niveau de preuve faible à insuffisant). De plus, les recommandations des guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens s'accordent pour ne pas recommander l'usage des IgIV dans le traitement de ces cinq conditions. Les experts consultés s'entendent tout de même pour dire que les IgIV pourraient être considérées pour la myocardite fulminante dans les cas d'insuffisance cardiaque aiguë lorsqu'une biopsie endomyocardique révèle la présence d'un infiltrat lymphocytaire important. Dans le cas du sepsis, la recommandation exclut le sepsis néonatal à entérovirus qui est une indication distincte du présent guide.

En ce qui concerne la fasciite nécrosante, des précisions doivent également être ajoutées. Selon la perspective clinique des experts consultés, les IgIV pourraient être utilisées pour traiter la fasciite nécrosante chez l'enfant. En absence de données

scientifiques ou de recommandations de guides de pratique clinique à ce sujet, les membres du comité consultatif étaient d'accord pour inscrire la fasciite nécrosante chez l'enfant dans la catégorie « données insuffisantes » et d'ajouter une note qui précise que l'utilisation des IgIV peut être considérée pour cette maladie. Ils précisent aussi que les IgIV ne sont pas recommandées pour la fasciite nécrosante chez l'adulte lorsque celle-ci ne s'accompagne pas de choc. Ces précisions ont donc été ajoutées. Étant donné que la situation clinique d'une personne qui présente une fasciite nécrosante avec choc peut être très variable et pourrait s'apparenter au syndrome du choc toxique, les membres du comité consultatif ont jugé préférable de ne pas ajouter davantage de précision pour cette indication.

La revue systématique de la littérature réalisée pour le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 laisse penser que l'efficacité des IgIV est semblable à celle des glucocorticoïdes pour cette indication avec un niveau de preuve faible à insuffisant chez les enfants. À la suite de l'analyse de l'ensemble des données disponibles qui incluent les recommandations des guides de bonne pratique clinique, les membres du comité consultatif étaient d'accord pour indiquer que les IgIV sont envisageables en option de traitement pour le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'enfant qui satisfait aux critères diagnostiques établis. Puisqu'aucune étude primaire et aucun guide de pratique clinique qui porte sur le traitement du syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'adulte n'a été retenu, cette indication a été incluse dans la catégorie « données insuffisantes ». Grâce au peu d'information disponible et à l'expérience clinique des experts consultés, les membres du comité consultatif indiquent que les IgIV pourraient tout de même être considérées pour cette indication.

Enfin, l'efficacité des IgIV pour traiter le sepsis néonatal à entérovirus n'a pu être mise en évidence à partir de la revue systématique de la littérature réalisée pour cette indication. Le niveau de preuve obtenu a été jugé insuffisant avec le recensement d'une seule étude primaire et d'aucun guide de pratique clinique. Les membres du comité consultatif ont indiqué que la population concernée, les nouveau-nés, et la gravité de la condition rendent difficile la réalisation d'essais cliniques de bonne qualité. Ils ont aussi fait valoir qu'en absence de traitement recommandé pour traiter le sepsis néonatal à entérovirus, les IgIV sont souvent la seule option disponible. Ainsi, le sepsis néonatal à entérovirus a été ajouté à la catégorie « données insuffisantes » avec une note qui précise que, selon l'expérience clinique des experts consultés, l'usage des IgIV peut être considéré pour cette indication.

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 Ig étaient disponibles pour la plupart des indications étudiées et le niveau de preuve a été jugé faible ou insuffisant pour quatre des neuf indications à l'étude. En ce qui concerne la COVID-19, le syndrome inflammatoire multisystémique associé à la COVID-19 ainsi que l'éruption cutanée et la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae*, ces maladies n'ont été définies que récemment et les deux dernières sont plutôt rares.

L'appréciation des données scientifiques et contextuelles ainsi que la perspective des cliniciens ont 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 la cardiomyopathie virale chez l'enfant, le syndrome du choc toxique et le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'enfant;
- l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux ne recommande pas l'usage des IgIV pour sept indications : la cardiomyopathie virale chez l'adulte, la COVID-19 (sans syndrome inflammatoire multisystémique), l'entérocite à *Clostridioides difficile*, l'éruption cutanée et la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae*, la fasciite nécrosante (sans critère de choc), la prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale et le sepsis (excepté le sepsis néonatal à entérovirus);
- en raison de l'insuffisance des données scientifiques disponibles pour la fasciite nécrosante chez l'enfant, le sepsis néonatal à entérovirus et le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'adulte, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux n'a pas été en mesure de formuler de recommandations pour ces indications, mais il suggère des échanges entre médecins experts en vue d'obtenir un consensus au regard de la prescription d'IgIV, au cas par cas, dans ces indications.

L'usage des IgIV peut être associé à des réactions transfusionnelles habituellement non graves. Des réactions transfusionnelles graves, lesquelles sont rares, ont toutefois été rapportées. En conclusion, les recommandations formulées dans le guide d'usage optimal des Ig en infectiologie s'ajoutent à celles présentes dans les guides précédents en neurologie, en hématologie, en immunologie clinique, en dermatologie et en rhumatologie qui ont pour objectif de réduire l'usage inapproprié de cette ressource.

# SUMMARY

## Optimal use of immunoglobulins in infectious diseases

### Introduction

Non-specific human immunoglobulins (Igs) are stable products derived from human plasma. Their cost is high, their supply variable, and their use in Québec has been steadily increasing for many years in several areas of medicine, including infectious diseases. Providing a framework for the use of Igs is therefore one of the concerns of Québec's *Comité consultatif national de médecine transfusionnelle*, which has called attention to the lack of recommendations regarding their use for most infectious disease 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 regarding the use of Igs in infectious diseases, in the form of an optimal use guide. On completion of this project, the Institut developed clinical recommendations for the optimal use of Igs in infectious diseases, specifically for the treatment of nine indications of interest.

### 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 evaluate the efficacy and safety of Igs in children and adults for the ten infectious disease indications of interest, ten individual systematic reviews were conducted by searching several bibliographic databases from the date of their inception until February 2021 to identify all primary studies and systematic reviews with a meta-analysis published on these topics. 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 search to identify guidance documents, clinical practice guidelines and any other sources containing clinical recommendations published between January 2011 and February 2021 for the ten indications of interest. The grey literature and the official product monographs for Health Canada-approved immunoglobulins were consulted to complete the search on conditions of Ig use.

For multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, the literature search was updated to find any new documents published between February and July 2021.

Documents were selected according to predefined inclusion and exclusion criteria, and their quality was assessed using 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 retained studies are expressed as brief statements of scientific evidence, and an overall level of scientific evidence has been assigned to each statement according to a four-level scale (high, moderate, low, insufficient).

Lastly, to determine the main characteristics of the ten infectious disease indications of interest, the scientific literature, clinical practice guidelines and the Orphanet website were consulted.

#### Contextual data and clinician perspectives

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

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

In general, 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 ten infectious disease indications were divided into four use categories, namely IVIg recommended, IVIg as a possible treatment option, IVIg not recommended, and insufficient data.

## **Results**

For the indications of interest, the results of the systematic reviews allow for the conclusion that IVIg is efficacious for treating toxic shock syndrome and pediatric viral cardiomyopathy, with a level of evidence considered to be low to moderate. Most of the clinical practice guidelines consulted also recommend the use of IVIg to treat toxic shock syndrome, especially if it is streptococcal in nature. On the other hand, clinical practice guidelines do not recommend the use of IVIg to treat viral cardiomyopathies. The final recommendations were formulated based on the clinical perspective of the consulted experts. Thus, it was determined that IVIg can be recommended as a treatment option for

toxic shock syndrome and viral cardiomyopathy in children with severe acute viral myocarditis and reduced ejection fraction or significant cardiac dysfunction.

The systematic literature reviews indicate that IVIg is ineffective for treating *Clostridioides difficile* enterocolitis (with a level of evidence considered to be low) and for treating *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis (with a level of evidence considered to be insufficient). In the case of *Clostridioides difficile* enterocolitis, clinical practice guidelines are divided on the subject, with half recommending IVIg as a treatment option or in exceptional situations. In the case of *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis, clinical practice guidelines make no recommendations. Therefore, the recommendation that IVIg not be used for these two indications was based on clinician perspective (expert opinion). As with Stevens-Johnson syndrome, the advisory committee members confirm that IVIg can be considered on an exceptional basis for the treatment of severe *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis when all other treatment options have failed.

Data from the systematic reviews indicate that IVIg has little or no efficacy compared to placebo or therapy without IVIg for five indications: sepsis (moderate level of evidence), adult viral cardiomyopathy (moderate level of evidence), infection prevention after trauma or surgery (moderate to low level of evidence), necrotizing fasciitis (low level of evidence), and COVID-19 (low to inadequate level of evidence). In addition, clinical practice guideline recommendations and the clinician opinion are in agreement in not recommending IVIg for the treatment of these five conditions. The experts consulted nonetheless agree that IVIg could be considered for fulminant myocarditis in cases of acute heart failure when an endomyocardial biopsy reveals the presence of significant lymphocytic infiltrate. For sepsis, the recommendation excludes the neonatal enterovirus type, which is considered as a separate indication in this guide.

As for necrotizing fasciitis, further specifications must also be made. According to the clinical perspective of the experts consulted, IVIg could be used to treat pediatric necrotizing fasciitis. In the absence of scientific data and clinical practice guideline recommendations on this topic, the advisory committee members agreed to place pediatric necrotizing fasciitis in the "insufficient data" category and to add a note to the effect that IVIg can be considered for this condition. They also specify that IVIg is not recommended for adult necrotizing fasciitis when it is not accompanied by shock. These details have therefore been added. Since the clinical situation of an individual presenting with necrotizing fasciitis with shock can vary widely and could be similar to toxic shock syndrome, the advisory committee members believed it best not to add any further specifications for this indication.

The systematic literature review conducted for multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 suggests that the efficacy of IVIg is similar to that of corticosteroids for this indication in children, with a low to insufficient level of evidence. Based on an analysis of all the available data, which include best clinical practice guideline recommendations, the advisory committee members agreed that IVIg can be considered a treatment option for multisystem inflammatory syndrome temporally

associated with COVID-19 in children who meet established diagnostic criteria. Since no primary study nor clinical practice guideline dealing with the treatment of adult multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 was identified this indication was included in the “insufficient data” category. Based on the limited information available and the clinical experience of the experts consulted, the advisory committee members were of the opinion that IVIg could still be considered for this indication.

Lastly, the efficacy of IVIg in treating neonatal enterovirus sepsis could not be demonstrated by the systematic literature review carried out for this indication. The level of evidence obtained was considered to be insufficient, with only one primary study and no clinical practice guidelines identified. The advisory committee members stated that the population concerned -- neonates -- and the seriousness of the condition make it difficult to conduct good-quality clinical trials. They also pointed out that in the absence of a recommended treatment for neonatal enterovirus sepsis, IVIg is often the only available option. Therefore, neonatal enterovirus sepsis was placed in the “insufficient data” category with a note specifying that the use of IVIg can be considered for this indication, on the basis of the clinical experience of the experts consulted.

The scientific data on safety indicate that most of the transfusion reactions that occur after IVIg administration are not serious. However, various serious reactions have nonetheless been reported in the scientific literature or to Québec’s hemovigilance system, although these events remain rare. Two of them -- a thromboembolic event and a 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 of Igs was available for most of the indications of interest, and the level of evidence was considered to be low or insufficient for four of the nine indications in question. Regarding COVID-19, its associated multisystem inflammatory syndrome, as well as *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis, were only recently defined, and the last two conditions are quite rare.

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, as second-line therapy or in special situations, for pediatric viral cardiomyopathy, toxic shock syndrome and multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 in children;
- the *Institut national d’excellence en santé et en services sociaux* does not recommend the use of IVIg for seven indications: adult viral cardiomyopathy, COVID-19 (without multisystem inflammatory syndrome), *Clostridioides difficile* enterocolitis, *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis, necrotizing

fasciitis (without shock criteria), infection prevention after trauma or surgery, and sepsis (with the exception of neonatal enterovirus sepsis);

- Due to the available scientific data being insufficient for pediatric necrotizing fasciitis, neonatal enterovirus sepsis and multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 in adults, the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* could not make recommendations concerning these indications, but suggests discussions among medical experts take place with a view to achieving a consensus on the prescribing of IVIg, on a case-by-case basis, for these indications.

The use of IVIg can be associated with transfusion reactions, which are usually not serious. Serious transfusion reactions, although rare, have nonetheless been reported. In conclusion, the recommendations presented in the optimal use guide for Igs in infectious diseases add to those in the previous guides for neurology, hematology, clinical immunology, dermatology and rheumatology, all of which are aimed at reducing 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
DM	Différence moyenne
DR	Différence de risque
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
IC	Intervalle de confiance
Ig	Préparation d'immunoglobulines humaines non spécifiques
IgA	Immunoglobulines A
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IgSC	Immunoglobulines sous-cutanées
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LPS	Lipopolysaccharide
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
R-AMSTAR	<i>Revised Assessing of Multiple Systematic Reviews</i>
RC	Rapport de cote
RR	Risque relatif
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
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 établissements, pour l'année 2019-2020, une partie du volume de plasma récolté au fractionnement, permettant ainsi de combler 21,4 % des besoins en Ig au Québec, alors que l'autre portion d'Ig distribuée provenait de l'étranger [Héma-Québec, 2020]. La nécessité pour Héma-Québec de s'approvisionner auprès de fournisseurs externes, dont la plupart sont établis aux États-Unis, a pour conséquence un approvisionnement variable et des coûts élevés qui fluctuent suivant le taux de change. De plus, comme la disponibilité du plasma dépend des dons de sang, parfois insuffisants, une pénurie pourrait survenir.

À l'échelle mondiale, le Canada est un des pays où l'on observe la plus grande utilisation d'Ig par habitant [Santé Canada, 2018]. Au Canada, le Québec est actuellement la province qui administre le plus d'Ig par habitant, et ce, depuis les cinq dernières années [Santé Canada, 2018]. L'usage des Ig au Québec est en croissance constante. La distribution des Ig a augmenté de 32,5 % depuis 2015-2016, avec un taux de croissance annuel de 4,5 % pour l'année 2019-2020 [Héma-Québec, 2020]. Néanmoins, le taux de suffisance est stable en raison de l'augmentation de la demande en Ig et de la hausse des dons de plasma au Québec, qui permet uniquement de combler cette augmentation de la demande [Héma-Québec, 2020].

Au Québec, les préparations d'Ig sont utilisées comme traitement pour différentes indications, principalement en immunologie clinique (38,4 %), en neurologie (24,3 %), en hématologie (18,3 %), mais également en infectiologie ainsi que pour d'autres indications [INSPQ, 2020].

## 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 ces autres spécialités. Jusqu'à maintenant, quatre autres GUO des Ig en hématologie, en

immunologie clinique, en dermatologie et en rhumatologie ont été publiés en 2019 [INESSS, 2019], 2020 [INESSS, 2020a; INESSS, 2020b] et 2021 [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 infectiologie 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 infectiologie au Québec. Le GUO a également été élaboré dans le but d'aider les infectiologues et d'autres médecins spécialistes ou qui possèdent une expertise dans le traitement des personnes atteintes d'une maladie infectieuse parmi les neuf indications retenues avec des IgIV. De même, le GUO vise à outiller ces professionnels de la santé pour optimiser l'usage des Ig en infectiologie 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 infectiologie de l'INESSS. Ce comité a aussi validé la version finale du présent rapport

## 1.1 Question décisionnelle et questions clés de recherche

En tout, dix indications en infectiologie ont été étudiées et sont présentées 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 infectiologie, complétés par la perspective des cliniciens du comité consultatif.

**Tableau 1 Liste des indications en infectiologie**

Indications en infectiologie
1. Cardiomyopathie virale
2. COVID-19 (sans syndrome inflammatoire multisystémique)
3. Entérocólite à <i>Clostridioides difficile</i>
4. Éruption cutanée et mucosite induites par <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
5. Fasciite nécrosante
6. Prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale
7. Sepsis
8. Sepsis entéroviral néonatal
9. Syndrome du choc toxique
10. Syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19

Pour ce projet, la recherche préliminaire de la littérature avait mis en évidence d'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. Par exemple, les Ig sont utilisées pour la prophylaxie préexposition ou postexposition pour l'hépatite A, la rougeole et la rubéole. Or, des lignes directrices pour leur utilisation sont déjà disponibles dans le Protocole d'immunisation du Québec<sup>1</sup>.

De plus, malgré le fait que « l'infection par le VIH chez les enfants » soit une indication homologuée par Santé Canada, elle n'a pas été retenue pour faire partie du présent guide d'usage optimal. En effet, les membres du comité consultatif ont souligné que le succès de la trithérapie au cours des dernières années rend cet usage des IgIV extrêmement rare et limité principalement aux infectiologues spécialisés en suivi du VIH. Il ne serait donc pas pertinent d'inclure cette indication dans un guide d'usage optimal destiné aux infectiologues et spécialistes en maladies infectieuses pour un usage plus général.

Finalement, les indications à caractère infectieux déjà abordées dans les précédents GUO n'ont pas été incluses dans la présente revue de littérature. Ainsi, dans le cas du sepsis, puisque le GUO des Ig en immunologie a abordé la prévention des infections et le traitement d'infections sévères qui menacent le pronostic vital chez les nouveau-nés prématurés [INESSS, 2020a], les études qui traitent des infections ou sepsis pour cette population n'ont pas été considérées.

### **1.1.1 Question décisionnelle**

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

<sup>1</sup> Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Protocole d'immunisation du Québec – Immunoglobulines [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunoglobulines/ig-immunoglobulines-non-specifiques/>.

### 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 PPOH, soit la population (P) à qui s'adresse l'intervention (I), les professionnels (P) à qui s'adressent les travaux, les paramètres d'intérêt (O) ainsi que le milieu et le contexte de l'intervention (en anglais *health care setting* : H).

#### Question 1 – Efficacité

Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, relativement au taux de mortalité, à la durée d'hospitalisation, au taux de rémission, à la survenue d'événements majeurs ou aux infections, 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, 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 la maladie pour chacune des indications à l'étude?

#### Question 5 – Aspects médico-administratifs

Quels sont le nombre de patients traités et la quantité d'Ig administrée 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?

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

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

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

Pour répondre aux questions 1 et 2 sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV pour les neuf indications retenues, la stratégie de repérage de l'information a été élaborée en collaboration avec une conseillère en information scientifique (bibliothécaire). Pour diminuer les biais de divulgation, le repérage d'information a été effectué dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase et Evidence-Based Medicine Reviews incluant Cochrane Database of Systematic Reviews. Les critères de repérage incluaient les études primaires et les méta-analyses de langue française et anglaise publiées sur les indications en infectiologie à l'étude, depuis la date de création des bases de données jusqu'à février 2021. Étant donné qu'aucune étude n'a été retenue pour le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 à la suite de la première recherche documentaire et que de nombreuses études ont été publiées à ce sujet après février 2021, une mise à jour de la recherche pour cette indication a été réalisée pour repérer les documents publiés entre février et juillet 2021. Les études portant sur l'usage des IgIV pour traiter la COVID-19 repérées avec cette mise à jour de la recherche documentaire ont également été retenues. 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. Les détails de la stratégie sont présentés à l'annexe A du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a].

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 février 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, 2021a].

### 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>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Enfants et adultes dont l’état clinique correspond à l’une des dix indications en immunologie mentionnées dans le <a href="#">tableau 1</a></li></ul>
<b>INTERVENTION</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Immunoglobulines humaines non spécifiques, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée</li></ul>
<b>COMPARATEURS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Placébo ou autres options thérapeutiques</li></ul>
<b>RÉSULTATS D’INTÉRÊT</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Taux de mortalité</li><li>▪ Durée d’hospitalisation</li><li>▪ Taux de rémission</li><li>▪ Événements majeurs (ex. : transplantation, intervention chirurgicale)</li><li>▪ Infections<sup>1</sup></li><li>▪ Échec du traitement de première intention<sup>2</sup></li><li>▪ Effets indésirables</li></ul>
<b>TYPE DE PLAN (DEVIS) D’ÉTUDE / TYPE DE DOCUMENTS<sup>3</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Méta-analyse</li><li>▪ Essais cliniques à répartition aléatoire ou non aléatoire</li><li>▪ Études quasi expérimentales comparatives avant-après</li><li>▪ Études observationnelles (études de cohorte, études de cas témoins)</li></ul>
<b>ANNÉES DE PUBLICATION</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Année de création des bases de données jusqu’à février 2021</li></ul>

Critères d'exclusion	
<b>POPULATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sujets non humains</li> </ul>
<b>INTERVENTION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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</li> <li>▪ Immunoglobulines spécifiques ou enrichies</li> </ul>
<b>LANGUE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autre langue que le français et l'anglais</li> </ul>

1. Ce résultat d'intérêt a été retenu pour l'indication de prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale.
2. Ce résultat d'intérêt a été retenu pour l'indication du syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19.
3. Le type de plan (devis) d'étude recherché varie selon les questions de recherche puisqu'il a été prévu de procéder selon un processus itératif basé sur la pertinence et la qualité de l'information trouvée, suivant la hiérarchie du type d'étude le plus optimal (voir le tableau B-2 de l'annexe B du présent rapport).

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

Critères d'inclusion	
<b>POPULATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfants et adultes dont l'état clinique correspond à l'une des dix indications en infectiologie mentionnées dans le <a href="#">tableau 1</a></li> </ul>
<b>INTERVENTION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunoglobulines humaines non spécifiques, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée</li> </ul>
<b>PROFESSIONNELS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Médecins spécialistes, médecins de famille</li> </ul>
<b>RÉSULTATS D'INTÉRÊT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recommandations d'usage</li> <li>▪ Doses et fréquences d'administration</li> <li>▪ Contre-indications et précautions à prendre</li> <li>▪ Durée du traitement</li> <li>▪ Critères d'amorce, de suivi et d'arrêt du traitement</li> </ul>
<b>MILIEU ET CONTEXTE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Milieu hospitalier et ambulatoire</li> </ul>
<b>ANNÉE DE PUBLICATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Janvier 2011 à février 2021</li> </ul>
Critères d'exclusion	
<b>POPULATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sujets non humains</li> </ul>
<b>LANGUE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autre langue que le français et l'anglais</li> </ul>
<b>QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Document qui présente des recommandations dont la qualité méthodologique est jugée insuffisante selon la grille d'évaluation AGREE GRS</li> </ul>

### 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 (cohorte) [CASP-cohorte, 2018];
- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) servant à évaluer la qualité des études quasi expérimentales comparatives avant-après [ASPC, 2014].

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, 2021a]

#### **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, 2021a].

#### **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. Pour répondre à la question 4, le site

Orphanet et le site du Regroupement québécois des maladies orphelines ont également été explorés.

L'information principale sur la question 4 a été intégrée dans un tableau synthèse (voir le [tableau D-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 2018 et 2019 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, 2020]. 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 infectiologie ainsi que le nombre total et le nombre par indication en infectiologie 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.

De plus, des informateurs clés ont été consultés afin de recueillir leur expérience et leurs connaissances approfondies sur certains questionnements relatifs à l'usage des Ig pour traiter une cardiomyopathie virale chez l'adulte et chez l'enfant. La liste des informateurs clés est aussi présentée dans les pages liminaires du présent rapport.

### **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 infectiologie 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 dix 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 ou des usagers, l'applicabilité des différentes options de traitement ou d'intervention dans le contexte de la pratique au Québec, les moyens disponibles dans les différents milieux ainsi que les conséquences de leur application dans la population cible, et les répercussions potentielles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

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

## 1.5 Validation par les pairs

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

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final, le cas échéant. Ils sont reproduits dans des tableaux récapitulatifs disponibles à l'annexe H du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a].

## 1.6 Mise à jour

La pertinence de mettre à jour le guide d'usage optimal sera évaluée dans 4 ans, soit en 2025, 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 avec eux s'ils jugent nécessaire d'effectuer une mise à jour des documents et des outils.

## 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 4 047 publications, parmi lesquelles ont été retenus :

- 3 méta-analyses et 44 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 10 indications en infectiologie. L'information tirée de ces études a été extraite et présentée dans des tableaux disponibles à l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]. Le nombre d'études retenues pour chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous :
  - Cardiomyopathie virale : 10
  - COVID-19 : 5
  - Entérocolite à *Clostridioides difficile* : 3
  - Éruptions cutanées et mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae* : 1
  - Fasciite nécrosante : 3
  - Prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale : 6
  - Sepsis : 10
  - Sepsis néonatal à entérovirus : 1
  - Syndrome du choc toxique : 5
  - Syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 : 3
- 20 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 a aussi été retenu [Perez *et al.*, 2017]. 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, 2021a]. Le nombre de guides retenus spécifiques pour chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous :
  - Cardiomyopathie virale : 1
  - COVID-19 : 6

- Entérocolite à *Clostridium difficile* : 2
- Éruption cutanée et mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae* : 2
- Fasciite nécrosante : 2
- Prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale : 0
- Sepsis : 2
- Sepsis néonatal à entérovirus : 0
- Syndrome du choc toxique : 1
- Syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 : 2

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, 2021a].

## 2.2 Efficacité des IgIV

### 2.2.1 Cardiomyopathie virale

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une méta-analyse [Robinson *et al.*, 2020], ECRNA [Bhatt *et al.*, 2012] et huit études de cohorte rétrospectives [Jayashree *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2019; Heidendael *et al.*, 2018; Atiq *et al.*, 2014; Prasad et Chaudhary, 2014; Yu *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2010; Haque *et al.*, 2009] qui ont évalué l'efficacité des IgIV pour traiter la cardiomyopathie virale chez l'adulte ou l'enfant. Les études qui ont été retenues incluaient des participants chez qui la cause virale était suspectée soit par la présence de symptômes récents ou lorsque les autres causes (ex. : maladies inflammatoires, histoire familiale ou médicaments cardiotoxiques) ont été éliminées. Toutes ces études ont comparé l'efficacité de l'administration d'IgIV à des doses de 1 à 2 g/kg comparativement à un placebo ou à un traitement sans IgIV chez 161 adultes et 686 enfants.

#### 2.2.1.1 Chez l'adulte

En ce qui concerne le taux de mortalité, une méta-analyse et une étude de cohorte rétrospective rapportent des résultats d'efficacité des IgIV pour le traitement d'une cardiomyopathie virale chez l'adulte. Dans la méta-analyse de Robinson réalisée avec des participants atteints de myocardite virale aigüe présumée [Robinson *et al.*, 2020], les résultats montrent une diminution non statistiquement significative du risque de mortalité dans le groupe de participants qui a reçu les IgIV comparativement au groupe traité avec un placebo ou sans IgIV (Risque relatif (RR) = 0,91, IC à 95 % = 0,23 à 3,62, p = 0,90). Dans l'étude de cohorte réalisée par Yu [2014], le taux de mortalité était inférieur dans le

groupe traité avec les IgIV (6 %) comparativement à celui qui n'en a pas reçu (27 %), mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,072$ ). Bien que la méta-analyse de Robinson [2020] ait été bien réalisée, elle n'inclut que deux ECRA réalisés chez un petit nombre de participants avec une hétérogénéité de diagnostics – cardiomyopathie dilatée récente et myocardite aigüe. Elle pourrait aussi manquer de puissance statistique étant donné le faible nombre de participants et de décès rapportés. En plus du manque de puissance statistique potentiel, l'étude de Yu [2014] comporte aussi plusieurs biais, notamment un biais de confusion potentiel et un possible biais d'exposition puisqu'aucun détail n'est fourni quant à l'attribution des IgIV.

En plus de l'hétérogénéité des diagnostics déjà évoquée, le type de virus responsable de la cardiomyopathie n'a pas été identifié dans les études incluses. Plusieurs virus peuvent causer des cardiomyopathies et il est envisageable que l'efficacité relative des IgIV diffère selon le virus responsable. Il n'est donc pas possible d'établir la généralisabilité des résultats dans ce contexte. Les autres paramètres d'efficacité évalués seulement dans la méta-analyse de Robinson [2020] pour la cardiomyopathie virale chez l'adulte sont la survenue d'événements majeurs (décès, transplant cardiaque ou le besoin d'un dispositif d'assistance ventriculaire) et la rémission complète. Les auteurs observent que le groupe traité avec les IgIV a une augmentation non statistiquement significative du risque de vivre un événement majeur ( $RR = 1,76$ , IC à 95 % = 0,48 à 6,40,  $p = 0,39$ ), mais une diminution non statistiquement significative du risque de ne pas atteindre une rémission complète ( $RR = 0,46$ , IC à 95 % = 0,19 à 1,14,  $p = 0,09$ ) comparativement au groupe traité sans IgIV. La synthèse des résultats est disponible au tableau D-1 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a].

Globalement, les études repérées laissent croire que les IgIV pourraient avoir un effet bénéfique ou neutre pour le traitement de la cardiomyopathie virale chez l'adulte avec un niveau de preuve scientifique jugé modéré à faible (voir le tableau E-1 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

### En résumé

- Selon les documents retenus qui concernent le traitement d'une cardiomyopathie virale chez l'adulte :
  - des différences non statistiquement significatives ont été observées pour la réduction du risque de mortalité et le taux de mortalité plus faible chez les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles traitées sans IgIV (**niveau de preuve modéré**);
  - une augmentation non statistiquement significative du risque de vivre un événement majeur a été observée dans le groupe traité avec les IgIV comparativement au groupe traité avec un placebo ou un traitement sans IgIV. (**niveau de preuve modéré**);

- une diminution non statistiquement significative du risque de ne pas atteindre une rémission complète a été observée dans le groupe traité avec les IgIV comparativement à celui qui a reçu un placebo ou un traitement sans IgIV. **(niveau de preuve modéré).**

### 2.2.1.2 Chez l'enfant

En ce qui concerne le taux de mortalité chez les enfants atteints d'une cardiomyopathie virale, l'ECRINA [Bhatt *et al.*, 2012] et les sept études de cohortes rétrospectives [Jayashree *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2019; Heidendael *et al.*, 2018; Atiq *et al.*, 2014; Prasad et Chaudhary, 2014; Kim *et al.*, 2010; Haque *et al.*, 2009] retenues semblent en général indiquer un bénéfice pour les personnes traitées avec les IgIV comparativement à un placebo ou à un traitement sans IgIV (voir le tableau D-2 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

En résumé, les études réalisées par Prasad [Prasad et Chaudhary, 2014], Haque [Haque *et al.*, 2009], Jayashree [Jayashree *et al.*, 2021] et leurs collaborateurs rapportent toutes trois un taux de mortalité plus faible et statistiquement significatif, dans le groupe traité avec les IgIV comparativement à celui qui n'a pas reçu d'IgIV. Quatre des cinq autres études retenues [Heidendael *et al.*, 2018; Atiq *et al.*, 2014; Bhatt *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2010] ne rapportent pas de différence statistiquement significative dans le taux de mortalité, mais ce taux est tout de même inférieur dans le groupe traité avec IgIV comparativement à celui traité sans IgIV. De plus, les résultats obtenus par Bhatt [2012] montrent une différence de risque (DR) de 0,17 ( $p = 0,05$ ), en faveur du groupe traité avec IgIV. Seule l'étude de cohorte rétrospective réalisée par Lin [2019] rapporte un taux de mortalité à l'hôpital identique dans les groupes traités ou non avec les IgIV (5,3 %). Le taux de mortalité après 30 jours était cependant inférieur dans le groupe traité avec les IgIV, mais aucune analyse statistique n'est associée à ce résultat.

Il est important de noter que les études comportent de nombreux biais principalement liés à la nature rétrospective de la majorité d'entre elles. Plusieurs présentaient probablement un manque de puissance statistique à cause du petit nombre de participants et du petit nombre de décès observés. Même si la cause virale de la cardiomyopathie est présumée dans la majorité des études, celle-ci n'a pas été démontrée et il reste possible que des enfants avec une cardiomyopathie non virale aient été inclus dans cette analyse. De plus, comme souligné précédemment, les types de virus qui causent les cardiomyopathies peuvent varier d'une étude à l'autre, ce qui pourrait influencer les résultats obtenus.

Les autres paramètres pour lesquels l'efficacité des IgIV a été évaluée pour le traitement d'une cardiomyopathie virale chez les enfants sont la durée d'hospitalisation et du séjour aux soins intensifs, la rémission complète et la survenue d'événements majeurs. La synthèse des résultats est disponible au tableau D-2 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a].

Globalement, les études repérées semblent indiquer que les IgIV ont un effet généralement bénéfique pour le traitement d'une cardiomyopathie virale chez l'enfant avec un niveau de preuve scientifique jugé modéré à faible (voir le tableau E-2 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

### En résumé

- Selon les documents retenus qui portent sur le traitement d'une cardiomyopathie virale chez l'enfant :
  - la majorité des études retenues rapportent un taux de mortalité inférieur ou une diminution du risque de mortalité pour les personnes traitées avec les IgIV comparativement au placebo ou au traitement sans IgIV, la différence est statistiquement significative pour trois des huit études retenues (**niveau de preuve modéré**);
  - des résultats incohérents sont observés quant à la durée d'hospitalisation. Une étude montre que la durée d'hospitalisation est plus longue et statistiquement significative, pour les personnes traitées avec les IgIV comparativement au traitement sans IgIV, alors qu'une autre étude n'observe aucune différence statistiquement significative entre les groupes (**niveau de preuve faible**);
  - aucune différence statistiquement significative n'est observée quant à la durée du séjour aux soins intensifs qui pourrait être plus longue ou plus courte avec les IgIV comparativement au traitement sans IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - une augmentation non statistiquement significative du taux de rémission complète après 5 ans est observée avec les IgIV comparativement au traitement sans IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - une réduction non statistiquement significative du risque de vivre un événement majeur est observée avec les IgIV comparativement au traitement sans IgIV (**niveau de preuve faible**).

### 2.2.2 COVID-19

La recherche de l'information scientifique a permis de retenir une méta-analyse [Xiang *et al.*, 2021] et quatre études de cohortes rétrospectives [Cao *et al.*, 2021; Farrokhpour *et al.*, 2021; Hou *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2021] qui ont évalué l'efficacité des IgIV pour traiter les personnes atteintes de COVID-19. Les IgIV ont été administrées à des doses très variables allant de 20 g/jour pendant 3 jours à 30 g/jour pendant 5 jours consécutifs. Les études ont été réalisées chez un total de 1 929 adultes. Aucune étude réalisée chez les enfants atteints de COVID-19 n'a été retenue.

Les résultats qui concernent l'impact des IgIV sur le taux de mortalité dans les différentes études retenues semblent contradictoires. Comparativement au taux de mortalité du groupe traité sans IgIV, trois des études retenues ont observé une réduction statistiquement significative de la mortalité dans le groupe traité avec les IgIV [Cao *et al.*, 2021; Farrokhpour *et al.*, 2021; Xiang *et al.*, 2021]. Au contraire, une étude de cohorte rétrospective réalisée par Hou avec des participants atteints de COVID-19 sévère ou critique montre plutôt un taux de mortalité plus élevé dans le groupe traité avec les IgIV comparativement à celui traité sans IgIV ( $p = 0,032$ ) [Hou *et al.*, 2021]. Finalement, Liu et ses collaborateurs rapportent un effet moyen du traitement avec IgIV sur la mortalité de 0,008 ( $p = 0,863$ ) chez une cohorte de participants atteints de COVID-19 sévère [Liu *et al.*, 2021]. Il faut noter que les taux de mortalité varient de façon importante entre les différentes études (voir le tableau D-3 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]). Plusieurs éléments peuvent expliquer ces différences et pourraient influencer l'efficacité des IgIV observée, y compris la sévérité de la maladie des participants inclus ou encore les normes de soins et les traitements concomitants prodigués. D'ailleurs, Xiang et ses collaborateurs présentent dans leur méta-analyse les résultats séparés selon la gravité de la maladie [Xiang *et al.*, 2021]. Pour le groupe de COVID-19 critique, une réduction statistiquement significative du risque de mortalité est observée (RR = 0,57, IC à 95 % = 0,42 à 0,79,  $p = 0,0007$ ). Une réduction du risque est toujours observée pour le groupe de participants atteints de COVID-19 sévère (RR = 0,76, IC à 95 % = 0,51 à 1,14), mais cet effet n'est pas statistiquement significatif ( $p = 0,18$ ). Finalement, l'analyse pour le groupe de participants atteints de COVID-19 non sévère révèle plutôt une augmentation non statistiquement significative du risque de mortalité avec les IgIV comparativement au traitement sans IgIV (RR = 1,39, IC à 95 % = 0,23 à 8,23,  $p = 0,72$ ).

En ce qui concerne la durée totale d'hospitalisation, les résultats de la méta-analyse réalisée par Xiang et ses collaborateurs montrent une différence moyenne (DM) de 0,77 jour (IC à 95 % = -4,08 à 5,61,  $p = 0,76$ ) pour les personnes atteintes de COVID-19, toutes sévérités confondues, traitées avec les IgIV comparativement à celles qui n'en ont pas reçu [Xiang *et al.*, 2021]. Une durée d'hospitalisation plus longue est toutefois observée lorsque seules les personnes atteintes de COVID-19 critique sont évaluées (DM = 10, IC à 95 % = 5,50 à 14,50,  $p < 0,0001$ ). Hou et ses collaborateurs ont aussi observé une durée d'hospitalisation significativement plus longue ( $p = 0,041$ ) pour les personnes atteintes de COVID-19 sévère ou critique qui ont été traitées avec les IgIV comparativement à celles qui n'en ont pas reçu [Hou *et al.*, 2021]. Pour les personnes

atteintes de COVID-19 sévère, les résultats de la méta-analyse [Xiang *et al.*, 2021] et ceux de l'étude de cohorte rétrospective réalisée par Cao [2021] présentent des différences non statistiquement significatives de la durée d'hospitalisation pour les personnes traitées ou non avec des IgIV. Le sens de l'effet observé est toutefois opposé avec une différence moyenne de 1,75 jour supplémentaire pour l'une [Xiang *et al.*, 2021] et une différence absolue de 2 jours de moins pour l'autre [Cao *et al.*, 2021] pour les personnes qui ont reçu des IgIV. Les résultats qui concernent la durée d'hospitalisation rapportés par Cao n'incluent que les données des personnes qui survivent à la COVID-19 [Cao *et al.*, 2021]. Cette restriction pourrait contribuer aux différences d'effet observées. Les résultats présentés par Farrokhpour montrent que les personnes traitées avec les IgIV qui décèdent de la COVID-19 sont restées à l'hôpital significativement plus longtemps que celles qui n'ont pas reçu d'IgIV [Farrokhpour *et al.*, 2021]. Cet effet n'est pas observé pour les personnes qui survivent à la maladie puisque la durée d'hospitalisation était similaire qu'elles aient reçu ou non des IgIV (voir le tableau D-3 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]). Dans le cas des personnes atteintes de COVID-19 non sévère, celles qui ont reçu des IgIV restent en moyenne 4,4 jours de moins à l'hôpital que celles qui n'en ont pas reçu [Xiang *et al.*, 2021]. Cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative.

Pour finir, aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne la durée du séjour aux soins intensifs [Farrokhpour *et al.*, 2021; Xiang *et al.*, 2021] ou la probabilité de survenue d'un événement majeur (RC = 2,605, IC à 95 % = 0,67 à 10,10,  $p = 0,167$ ) [Hou *et al.*, 2021]. La synthèse des résultats est disponible au tableau D-3 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a].

L'interprétation des résultats rapportés par les études repérées doit toutefois être effectuée avec prudence étant donné les nombreux biais que présentent ces études. D'abord, les personnes atteintes de COVID-19 incluses dans les études repérées présentent des sévérités de maladie très variables allant de non sévère à un état critique qui nécessite un support ventilatoire. Elles ont également reçu, en plus des IgIV, des traitements selon les normes de soins en vigueur au moment de leur traitement. Ces normes de soins peuvent inclure des antiviraux comme le lopinavir/ritonavir ou l'oseltamivir, de l'hydroxychloroquine ou encore des corticostéroïdes pour ne nommer que quelques exemples. Le choix d'administrer un ou plusieurs de ces traitements était influencé entre autres par le lieu où a été réalisée l'étude, la sévérité de la maladie et le jugement clinique du médecin traitant. Il est d'ailleurs possible d'apprécier la variabilité des traitements inclus dans les normes de soins de chaque étude, lorsque cette information est disponible, en consultant le tableau D-3 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a].

Ensuite, les études de cohorte retenues ou incluses dans la méta-analyse ont été réalisées rétrospectivement, ce qui est inévitablement associé à de nombreux biais. Le biais de confusion potentiel a pu être réduit dans certaines études dont celle de Cao et ses collaborateurs [2021] qui ont formé leurs groupes en appariant des participants avec des scores de propension similaires et dans l'étude de Hou et ses collaborateurs

[2021] où les auteurs ont effectué des corrections pour plusieurs facteurs de confusion potentiels. Malgré ces ajustements, tous les facteurs de confusion potentiels n'ont probablement pas été considérés. De plus, un biais d'exposition demeure puisque le choix d'administrer ou non des IgIV et la dose utilisée étaient laissés à la discrétion du médecin traitant et en fonction des normes de soins applicables.

Finalement, toutes les études ont été réalisées en Iran, en Inde, en Turquie et en Chine, des pays où les milieux de soins et les pratiques cliniques diffèrent de ceux du Québec. Les résultats présentés dans ces études sont donc difficilement généralisables à la population québécoise. Ainsi, en tenant compte de la faible généralisabilité, et du caractère hétérogène des études repérées qui provient principalement de l'administration de traitements concomitants variés, de différentes posologies d'IgIV utilisées et de participants avec des sévérités de maladie variables, il est difficile de tirer avec confiance des conclusions quant à l'efficacité des IgIV pour traiter la COVID-19.

Par ailleurs, l'étude rétrospective réalisée par Farrokhpour indique que les personnes traitées avec les IgIV auraient un taux de mortalité plus faible et des durées d'hospitalisation et de séjour aux soins intensifs plus courtes que celles qui ont reçu de l'infliximab ou une combinaison d'IgIV et d'infliximab [Farrokhpour *et al.*, 2021]. Aucune analyse statistique comparant les IgIV avec l'infliximab ou la combinaison IgIV et infliximab n'a toutefois été réalisée, ce qui limite la possibilité de formuler des conclusions à ce sujet.

Le niveau de preuve scientifique quant à l'efficacité des IgIV pour traiter la COVID-19 est jugé faible ou insuffisant (voir le tableau E-3 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

### En résumé

- Selon les documents retenus qui portent sur le traitement de la COVID-19 :
  - des résultats incohérents sont observés en ce qui concerne l'impact des IgIV sur le taux de mortalité. La majorité des études retenues (trois sur cinq) rapportent une réduction statistiquement significative du risque de mortalité pour les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui ont reçu un traitement sans IgIV. Une étude rapporte un taux de mortalité significativement plus grand pour les personnes traitées avec les IgIV et une étude rapporte un effet moyen du traitement neutre (**niveau de preuve faible**);

- des résultats incohérents sont observés en ce qui concerne l'impact des IgIV sur la durée d'hospitalisation. Cette durée semble significativement plus longue pour les personnes atteintes d'une COVID-19 critique ou pour celles qui décèdent de la maladie qui ont reçu des IgIV. Aucune différence statistiquement significative n'est observée pour les autres groupes de personnes traitées ou non avec des IgIV (**niveau de preuve faible**);
- aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à la durée du séjour aux soins intensifs pour les personnes traitées ou non avec les IgIV (**niveau de preuve faible**);
- une augmentation non statistiquement significative du risque qu'un événement majeur survienne a été observée pour les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles qui n'en ont pas reçu (**niveau de preuve faible**);
- une étude rapporte un taux de mortalité plus faible, une durée d'hospitalisation plus courte et un séjour aux soins intensifs plus court pour les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles traitées avec de l'inflximab avec ou sans IgIV, sans analyse statistique associée (**niveau de preuve insuffisant**).

### 2.2.3 Entérocologie à Clostridioides difficile

La recherche de l'information scientifique a permis de retenir trois études de cohorte rétrospectives [Shahani et Koirala, 2015; Aldeyab *et al.*, 2011; Juang *et al.*, 2007] qui ont évalué l'efficacité des IgIV pour traiter des personnes atteintes d'une entérocologie à *Clostridioides difficile* sévère ou réfractaire. Les IgIV ont été administrées à des doses entre 200 et 400 mg/kg. Les études ont été réalisées avec de petits groupes de participants dont l'âge moyen était de 60 ans ou plus, pour un total de 115 personnes.

En ce qui a trait à l'effet des IgIV sur la mortalité des personnes atteintes d'entérocologie à *Clostridioides difficile*, les résultats de l'étude réalisée par Juang ne montrent aucune différence ( $p = 1,00$ ) entre les groupes traités ou non avec les IgIV [Juang *et al.*, 2007], alors que l'étude de Shahani et Koirala rapporte moins de mortalité pour les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles qui n'ont pas reçu d'IgIV, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,51$ ) [Shahani et Koirala, 2015]. Ainsi, les deux études semblent indiquer que les IgIV ne permettent pas de réduire significativement le taux de mortalité chez des personnes atteintes d'entérocologie à *Clostridioides difficile* sévère ou réfractaire. De leur côté, Aldeyab et ses collaborateurs n'ont pas rapporté de décès chez leurs participants, mais ont obtenu des taux de rémission établie ou en cours identiques dans les groupes qui ont reçu ou non des IgIV [Aldeyab *et al.*, 2011].

De façon similaire, l'administration d'IgIV ne semble pas modifier la proportion de personnes qui doivent recevoir une colectomie comparativement au traitement sans IgIV. Dans l'étude réalisée par Juang, la même proportion de personnes a reçu une colectomie dans les groupes qui ont reçu ou non des IgIV (3/18 dans chaque groupe,  $p = 1,00$ ) [Juang *et al.*, 2007], alors qu'aucun participant n'a dû recevoir d'intervention chirurgicale dans l'étude réalisée par Aldeyab [2011]. Dans l'étude réalisée par Shahani et Koirala, un plus grand nombre de personnes traitées avec les IgIV ont eu recours à la colectomie comparativement à celles qui n'ont pas reçu d'IgIV [Shahani et Koirala, 2015]. La différence n'est toutefois pas statistiquement significative.

Selon les résultats présentés par les études retenues, les personnes traitées avec les IgIV sont restées plus [Shahani et Koirala, 2015; Aldeyab *et al.*, 2011] ou moins [Juang *et al.*, 2007] longtemps à l'hôpital, la différence n'étant statistiquement significative que pour l'étude de Shahani et Koirala. Ces derniers observent également un séjour aux soins intensifs plus long, mais non statistiquement significatif, pour les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui n'en ont pas reçu.

La synthèse des résultats résumés ici est disponible au tableau D-4 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a].

Malgré le fait que les études aient été réalisées de manière rétrospective avec de petits groupes de participants, la cohérence globale des résultats permet d'augmenter le degré de confiance à l'égard des résultats présentés. De plus, les auteurs de deux des trois études [Aldeyab *et al.*, 2011; Juang *et al.*, 2007] ont veillé à limiter l'impact des facteurs de confusion potentiels lors de la sélection des participants faisant partie de chaque groupe. Ce n'est pas le cas de l'étude réalisée par Shahani et Koirala dans laquelle le groupe qui a été traité avec les IgIV présentait, entre autres, une sévérité plus grande de la maladie que le groupe qui n'a pas reçu d'IgIV [Shahani et Koirala, 2015]. Il n'en demeure pas moins que la puissance statistique pour les trois études était certainement insuffisante étant donné le petit nombre de participants et le petit nombre d'événements observés dans le cas des décès et des colectomies. Il paraît également intéressant de souligner que la dose de 200 à 400 mg/kg administrée est inférieure aux doses couramment utilisées pour les autres indications du présent rapport de 1 à 2 g/kg, ce qui pourrait en partie expliquer les résultats obtenus.

Le niveau de preuve scientifique quant à l'efficacité des IgIV pour traiter l'entérocolite à *Clostridioides difficile* est jugé faible (voir le tableau E-4 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a])

### En résumé

- Selon les documents retenus qui portent sur le traitement de l'entérocolite à *Clostridioides difficile* :
  - aucune différence statistiquement significative n'est observée en ce qui concerne le taux de mortalité des personnes traitées ou non avec les IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - des résultats incohérents sont observés en ce qui concerne l'impact des IgIV sur la durée d'hospitalisation avec deux études qui n'obtiennent aucune différence statistiquement significative et une étude dans laquelle la durée d'hospitalisation est significativement plus longue pour les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles qui n'en ont pas reçu (**niveau de preuve faible**);
  - aucune différence statistiquement significative n'est observée en ce qui concerne le recours à une chirurgie (colectomie) avec ou sans IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - aucune différence statistiquement significative n'est observée en ce qui concerne la durée du séjour aux soins intensifs avec ou sans les IgIV (**niveau de preuve faible**).

#### 2.2.4 Éruption cutanée et mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae*

La recherche de l'information scientifique n'a permis de retenir qu'une seule étude de cohorte rétrospective [Ahluwalia *et al.*, 2014] qui rapportait des données d'efficacité des IgIV pour le traitement d'enfants atteints du syndrome de Stevens-Johnson associé à *Mycoplasma pneumoniae*. Cette étude rétrospective inclut 10 cas qui s'échelonnent sur une quinzaine d'années. Les enfants ont été traités sans IgIV, avec 2,5 g/kg d'IgIV, avec 4 mg/kg de corticostéroïdes ou avec une combinaison de 2 g/kg d'IgIV et de 4 mg/kg de corticostéroïdes. Tous les enfants ont reçu la thérapie de soutien habituelle.

Dans cette étude, les enfants qui ont reçu le traitement avec IgIV sont restés plus longtemps à l'hôpital que ceux ayant reçu des IgIV avec corticostéroïdes, des corticostéroïdes seuls ou aucun de ces traitements [Ahluwalia *et al.*, 2014].

Les différences entre les groupes ne sont toutefois pas significatives à cause du petit nombre de participants dans chaque groupe (voir le tableau D-5 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]). En effet, les auteurs ont calculé que 76 participants auraient été nécessaires pour obtenir une puissance statistique adéquate. De plus, les facteurs de confusion potentiels, comme la gravité de la maladie, n'ont pas été pris en considération et les doses d'IgIV administrées variaient d'une personne à l'autre.

L'étude pourrait aussi présenter un biais de sélection puisque l'inclusion des participants a été effectuée à partir d'une base de données pour les personnes avec un diagnostic du syndrome de Stevens-Johnson et un résultat positif par réaction en chaîne par polymérase (PCR; *polymerase chain reaction*) pour *Mycoplasma pneumoniae*. Des dossiers pourraient donc ne pas avoir été inclus à cause de la pose d'un diagnostic différent ou de la non-réalisation du test PCR. De plus, plusieurs revues systématiques de la littérature [De Luigi *et al.*, 2021; Vujic *et al.*, 2015; Meyer Sauter *et al.*, 2012] soulignent la variabilité de la nomenclature de même que des critères diagnostiques utilisés pour cette maladie.

Ainsi, le niveau de preuve quant à l'efficacité des IgIV pour traiter les éruptions cutanées et la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae* est jugé insuffisant (voir le tableau E-5 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

#### En résumé

- Selon les documents retenus qui portent sur le traitement des éruptions cutanées et de la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae* :
  - aucune différence statistiquement significative n'est observée en ce qui concerne la durée d'hospitalisation des personnes traitées ou non avec les IgIV (**niveau de preuve insuffisant**).

#### 2.2.5 Fasciite nécrosante

La recherche de l'information scientifique a permis de repérer un ECRA [Madsen *et al.*, 2017] et deux études de cohorte rétrospectives [Kadri *et al.*, 2017; Haywood *et al.*, 1999] qui rapportent des données d'efficacité pour l'usage des IgIV pour traiter des personnes atteintes de fasciite nécrosante. Les IgIV ont été administrées à des doses de 25 g/jour pour 3 jours dans le cas de l'étude réalisée par Madsen [2017], alors que 1 à 2 g/kg<sup>2</sup> en dose unique ont été administrés dans l'étude de Haywood [1999] et une dose médiane de 1 g/kg dans l'étude de Kadri [2017]. Ces études ont été réalisées avec un total de 442 participants adultes. Aucune étude qui rapporte des données d'efficacité des IgIV pour traiter la fasciite nécrosante chez l'enfant n'a été repérée.

En ce qui concerne la mortalité, Madsen et ses collaborateurs n'ont observé aucune différence au jour 28 (RR = 1,00,  $p > 0,99$ ) et une réduction non statistiquement significative du risque de mortalité au jour 90 (RR = 0,82,  $p = 0,80$ ) et au jour 180 (RR = 0,80,  $p = 0,65$ ) comparativement au placebo [Madsen *et al.*, 2017]. Des résultats similaires ont aussi été obtenus par Haywood et ses collaborateurs qui ont observé un taux de mortalité inférieur chez les personnes traitées avec les IgIV (19 %) comparativement à celles traitées sans IgIV (25 %), mais la différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 1,0$ ) [Haywood *et al.*, 1999]. Dans l'étude réalisée par

<sup>2</sup> Dose corrigée après confirmation par échange courriel avec un des auteurs.

Kadri [2017], des taux de mortalité à l'hôpital de 27,3 % pour les personnes traitées avec les IgIV et de 23,6 % pour les personnes traitées sans IgIV ont été observés (RC = 1,00, IC à 95 % = 0,55 à 1,83, p = 0,99).

L'étude de Madsen rapporte aussi, pour les personnes traitées avec les IgIV, une réduction du risque d'amputation (RR = 0,67, p = 0,74) et une hospitalisation plus longue pour les personnes encore en vie après 180 jours comparativement à celles qui n'ont pas reçu d'IgIV [Madsen *et al.*, 2017]. Ces différences ne sont toutefois pas statistiquement significatives. De même, Kadri et ses collaborateurs ont observé des durées d'hospitalisation similaires pour les personnes qui ont reçu ou non des IgIV [Kadri *et al.*, 2017]. Les résultats des trois études sont résumés au tableau D-6 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a].

Globalement, bien qu'aucune différence significative n'ait été observée, le sens de l'effet obtenu sur le risque de mortalité et d'amputation laisse penser que les IgIV pourraient avoir un effet positif dans le traitement de la fasciite nécrosante. Les études présentent de nombreux biais qui appellent à la prudence lors de l'interprétation de leurs résultats. Par exemple, l'étude réalisée par Madsen [2017], malgré la qualité méthodologique associée au devis d'ECRA à double insu, présente un biais d'exposition important puisqu'environ 40 % des participants du groupe placebo avaient reçu une dose d'IgIV avant le début de l'étude contre 16 % des participants dans le groupe IgIV. De plus, environ 40 % des participants inclus dans l'étude présentaient un choc septique à l'admission. L'étude de Haywood, quant à elle, a été réalisée avec un très petit nombre de participants, ce qui laisse supposer un manque de puissance statistique [Haywood *et al.*, 1999]. De plus, le devis descriptif de l'étude n'était pas adéquat pour étudier l'efficacité des IgIV. Finalement, cinq personnes traitées avec les IgIV avaient un diagnostic de syndrome de choc toxique à streptocoques en plus de la fasciite nécrosante. Dans le cas de l'étude réalisée par Kadri [2017], les personnes incluses étaient atteintes d'une fasciite nécrosante avec choc à différents degrés avec diverses étiologies microbiennes. Les résultats de mortalité rapportés concernent uniquement la mortalité à l'hôpital pour laquelle l'horizon temporel n'est pas clair. La variabilité de la gravité de la maladie présentée par les personnes incluses dans les trois études rend difficile la formulation de recommandations pour un stade précis de la maladie.

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour traiter une fasciite nécrosante chez l'adulte a été jugé faible (voir le tableau E-6 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

### En résumé

- Selon les documents retenus qui portent sur le traitement de la fasciite nécrosante chez l'adulte :
  - une réduction non statistiquement significative de la mortalité a été observée chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles traitées avec un placebo ou un traitement sans IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - aucune différence statistiquement significative sur la durée d'hospitalisation n'a été observée entre les personnes traitées ou non avec les IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - une réduction non statistiquement significative du risque d'amputation est observée chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles traitées avec le placebo (**niveau de preuve faible**).

## 2.2.6 Prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale

La recherche d'information scientifique a permis de retenir six ECRA qui contenaient des données d'efficacité sur l'usage des IgIV pour prévenir des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale. Quatre ECRA ont été réalisés avec des participants adultes [Douzinas *et al.*, 2000; Cafiero *et al.*, 1992; Cometta *et al.*, 1992; Glinz *et al.*, 1985] à qui les IgIV ont été administrées à des doses qui variaient de 12 g/jour pour 3 jours à 250 mg/kg pour 3 jours suivis d'une dose de 1 g/kg. Les deux autres ECRA repérés [Ersahin *et al.*, 1997; Gooding *et al.*, 1993] ont évalué l'efficacité des IgIV administrées à des doses de 400 mg/kg ou 1 g/kg chez des enfants. Ces six études fournissent des données d'efficacité des IgIV pour prévenir les infections chez des personnes qui ont subi un trauma ou une intervention chirurgicale chez un total de 700 adultes et 92 enfants.

### 2.2.6.1 Chez l'adulte

En ce qui concerne la prévention des infections chez les adultes qui ont subi un trauma ou une intervention chirurgicale, toutes les études retenues rapportent moins d'infections chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement au placebo ou au traitement sans IgIV, avec des différences plus ou moins importantes selon l'étude, mais toutes statistiquement significatives (voir le tableau D-7 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

Le taux de mortalité des personnes traitées avec les IgIV n'était pas statistiquement différent de celui des personnes qui ont reçu un placebo et le sens de l'effet divergeait d'une étude à l'autre avec un taux de mortalité inférieur [Cometta *et al.*, 1992] ou supérieur [Glinz *et al.*, 1985] avec les IgIV, ou encore aucune mortalité [Douzinas *et al.*, 2000], quel que soit le traitement.

En ce qui concerne la durée d'hospitalisation et la durée du séjour aux soins intensifs, Cometta et ses collaborateurs n'ont observé aucune différence statistiquement significative dans la durée totale d'hospitalisation, mais une différence statistiquement significative de la durée du séjour aux soins intensifs qui était plus court pour les personnes traitées avec les IgIV comparativement aux personnes traitées avec le placebo [Cometta *et al.*, 1992]. De leur côté, Douzinas et ses collaborateurs ont observé une durée du séjour aux soins intensifs plus courte pour les personnes traitées avec des IgIV comparativement à celles qui ont reçu le traitement sans IgIV, mais la différence n'était pas statistiquement significative [Douzinas *et al.*, 2000].

Finalement, Cometta et ses collaborateurs [1992] ont également comparé l'efficacité des IgIV avec celle des IgIV dirigées contre le lipopolysaccharide (IgIV  $\alpha$ -LPS). Les résultats obtenus en comparant les IgIV avec les IgIV  $\alpha$ -LPS sont similaires à ceux obtenus avec le placebo pour tous les paramètres étudiés, sauf pour la durée du séjour aux soins intensifs qui était similaire pour les IgIV et les IgIV  $\alpha$ -LPS (voir le tableau D-7 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

Malgré la bonne qualité méthodologique des études retenues, leur plus grande faiblesse est leur faible généralisabilité. En effet, ces études ont toutes été réalisées il y a plus de 25 ans, dont une il y a 40 ans [Glinz *et al.*, 1985], et le contexte de soins a grandement évolué depuis cette période. Ainsi, il pourrait être envisagé que l'amélioration des soins de santé des dernières décennies aurait pour effet de réduire les bénéfices potentiels des IgIV dans la prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale.

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections chez des adultes qui ont subi un trauma ou une intervention chirurgicale a été jugé modéré à faible (voir le tableau E-7 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

### En résumé

- Selon les documents retenus qui portent sur la prévention des infections chez les adultes qui ont subi un trauma ou une intervention chirurgicale :
  - l'incidence des infections est statistiquement plus faible chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui ont reçu un placebo ou un traitement sans IgIV. **(niveau de preuve modéré)** Moins d'infections sont aussi observées chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui ont reçu des IgIV  $\alpha$ -LPS, mais aucune analyse statistique n'est associée à ce résultat **(niveau de preuve modéré)**;

- aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne le taux de mortalité chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celui des personnes traitées avec un placebo, un traitement sans IgIV ou avec des IgIV  $\alpha$ -LPS (**niveau de preuve modéré**);
- aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la durée d'hospitalisation des personnes traitées avec les IgIV ou de celles qui ont reçu un placebo, un traitement sans IgIV ou des IgIV  $\alpha$ -LPS (**niveau de preuve modéré**);
- les personnes traitées avec les IgIV ont un séjour plus court aux soins intensifs comparativement aux personnes qui ont reçu un placebo ou un traitement sans IgIV, et cette différence est statistiquement significative pour une des deux études qui présentent des données pour ce paramètre clinique (**niveau de preuve modéré**);
- la durée du séjour aux soins intensifs est la même pour les personnes qui reçoivent des IgIV ou des IgIV  $\alpha$ -LPS, sans analyse statistique associée (**niveau de preuve modéré**).

#### 2.2.6.2 Chez l'enfant

En ce qui concerne la prévention des infections chez les enfants qui ont subi un trauma ou une intervention chirurgicale, aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au taux d'infections entre les enfants traités ou non avec des IgIV. L'incohérence des résultats ne permet pas d'entrevoir une tendance pour un éventuel effet bénéfique ou délétère des IgIV puisqu'une étude présente une proportion inférieure d'infections [Ersahin *et al.*, 1997], alors qu'une autre étude présente plutôt une proportion supérieure des pneumonies et des sepsis dans le groupe qui a reçu des IgIV comparativement à celui traité avec le placebo [Gooding *et al.*, 1993] (voir le tableau D-8 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

Seuls Gooding et ses collaborateurs rapportent des données sur les décès ou la durée d'hospitalisation [Gooding *et al.*, 1993]. Ils ont observé un plus petit nombre de décès et une durée d'hospitalisation plus grande chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui ont reçu un placebo. Ces différences n'étaient toutefois pas statistiquement significatives.

Tout comme c'était le cas chez l'adulte, les études retenues ont une faible généralisabilité due au fait qu'elles ont été réalisées il y a plus de 25 ans. De plus, l'étude d'Ersahin provient de la Turquie, où le contexte de soins est différent de celui du Québec, et a été réalisée chez une population très spécifique de participants, soit des enfants qui ont reçu un shunt pour une hydrocéphalie [Ersahin *et al.*, 1997]. Ces études pourraient aussi manquer de puissance statistique étant donné le petit nombre de participants inclus et parce qu'aucun résultat n'atteint le seuil de significativité statistique.

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections chez les enfants qui ont subi un trauma ou une intervention chirurgicale a été jugé faible (voir le tableau E-8 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

### En résumé

- Selon les documents retenus qui portent sur la prévention des infections chez les enfants qui ont subi un trauma ou une intervention chirurgicale :
  - aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne le nombre d'infections qui surviennent chez les enfants traités avec les IgIV ou ceux qui ont reçu un placebo (**niveau de preuve faible**);
  - aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le nombre de décès rapporté chez les enfants qui ont reçu des IgIV ou un placebo (**niveau de preuve faible**);
  - aucune différence statistiquement significative sur la durée d'hospitalisation des enfants traités avec des IgIV ou un placebo n'a été observée (**niveau de preuve faible**).

### 2.2.7 Sepsis

La recherche d'information scientifique a permis de repérer quatre ECRA [Werdan *et al.*, 2007; Dominioni *et al.*, 1996; Calandra *et al.*, 1988; De Simone *et al.*, 1988], un ECRNA [Ando *et al.*, 2020] et cinq études de cohorte rétrospectives [Takahashi et Shibata, 2020; Iizuka *et al.*, 2017; Ishikura *et al.*, 2015; Tagami *et al.*, 2015a; Tagami *et al.*, 2015b], qui rapportent des données d'efficacité des IgIV pour traiter des personnes atteintes de sepsis. Ces études ont comparé l'efficacité de l'administration d'IgIV à des doses variant de 2,5 à 5 g/jour pour 3 jours à 1 g/kg divisé en 3 doses comparativement à un placebo, à un traitement sans IgIV ou à des IgIV spécifiques contre *Escherichia coli* O111 : B4 J5 chez un total de 6 581 participants.

Dans l'ensemble, les études retenues ont obtenu des taux de mortalité similaires ou avec des différences non statistiquement significatives entre les groupes qui ont reçu des IgIV et ceux qui ont reçu un autre traitement (voir le tableau D-9 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]). Seul l'ECRA réalisé par Dominioni rapporte un taux de mortalité inférieur statistiquement significatif pour les personnes qui ont reçu les IgIV comparativement à celles qui ont reçu le placebo [Dominioni *et al.*, 1996].

De même, les trois études qui rapportent des données sur la durée d'hospitalisation n'ont observé aucune différence statistiquement significative entre les groupes de participants qui ont reçu ou non des IgIV [Iizuka *et al.*, 2017; Tagami *et al.*, 2015a; Werdan *et al.*, 2007]. L'impact des IgIV sur la durée du séjour aux soins intensifs était aussi limité, puisque deux études rapportent un séjour plus court et deux études un séjour plus long

aux soins intensifs comparativement au placebo ou au traitement sans IgIV (voir le tableau D-9 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]). Parmi ces études, seuls les résultats obtenus par Iizuka atteignent le seuil de significativité statistique avec une durée de séjour moyenne aux soins intensifs de 8 jours avec les IgIV comparativement à 7 jours ( $p = 0,0012$ ) sans les IgIV [Iizuka *et al.*, 2017]. L'impact clinique de cette différence d'une seule journée paraît toutefois limité. En contrepartie, les résultats de l'ECRA réalisé par Dominioni rapportent un séjour aux soins intensifs plus court de sept jours pour les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui reçoivent un placebo [Dominioni *et al.*, 1996], ce qui aurait un impact clinique plus important. Toutefois, possiblement à cause d'un manque de puissance statistique, la différence de durée du séjour aux soins intensifs observée n'était pas statistiquement significative.

Par ailleurs, Calandra et ses collaborateurs ont comparé l'effet d'une dose unique de 200 mg/kg d'IgIV avec la même dose d'IgIV spécifiques contre *Escherichia coli* O111 : B4 J5 sur la mortalité des personnes atteintes de sepsis [Calandra *et al.*, 1988]. Les auteurs ont observé des taux de mortalité similaires dans les deux groupes avec 54 % de décès dans le groupe traité avec les IgIV polyvalentes et 57 % dans le groupe traité avec les IgIV spécifiques contre *Escherichia coli* O111 : B4 J5.

Encore une fois, la faible généralisabilité constitue le principal problème des études repérées. Plus particulièrement, les trois ECRA ont été réalisés entre 1984 et 1995 [Werdan *et al.*, 2007; Dominioni *et al.*, 1996; De Simone *et al.*, 1988]. Or, le contexte de soins a beaucoup évolué au cours des 35 dernières années. De plus, les six études japonaises [Ando *et al.*, 2020; Takahashi et Shibata, 2020; Iizuka *et al.*, 2017; Ishikura *et al.*, 2015; Tagami *et al.*, 2015a; Tagami *et al.*, 2015b] ont administré les IgIV à des doses de 2,5 à 5 g/jour pendant 3 jours, des doses inférieures à celles généralement utilisées au Québec de 1 à 2 g/kg, et plusieurs des auteurs ont discuté de cet aspect dans les limites de leurs études [Takahashi et Shibata, 2020; Iizuka *et al.*, 2017; Tagami *et al.*, 2015a; Tagami *et al.*, 2015b]. Finalement, l'étude réalisée par Ando et ses collaborateurs présente un biais de confusion potentiel important [Ando *et al.*, 2020]. En effet, les auteurs ont utilisé les concentrations sanguines d'Ig comme critère pour administrer ou non des IgIV. Ainsi, les personnes avec des concentrations d'Ig jugées normales mais basses ( $< 870$  mg/dL) ont reçu des IgIV alors que celles avec des concentrations d'Ig sanguines  $\geq 870$  mg/dL n'en ont pas reçu.

Enfin, il est important de mentionner que plusieurs méta-analyses qui évaluent l'efficacité des IgIV dans le traitement du sepsis ont été repérées lors de la recherche d'information scientifique, mais aucune n'a été retenue. Les principales raisons d'exclusion étaient l'inclusion d'études dans lesquelles des IgIV enrichies en IgM étaient utilisées ou l'inclusion de l'étude de Darenberg [2003] qui a été réalisée avec des participants atteints d'un syndrome du choc toxique (voir le tableau B-3 de l'annexe B du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour traiter le sepsis a été jugé modéré (voir le tableau E-9 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

### En résumé

- Selon les documents retenus qui portent sur le traitement du sepsis :
  - aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne le taux de mortalité des personnes traitées avec les IgIV comparativement à celui des personnes traitées avec un placebo, un traitement sans IgIV ou des IgIV contre *Escherichia coli* O111 :B4 J5 (**niveau de preuve modéré**);
  - aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne la durée d'hospitalisation ou la durée du séjour aux soins intensifs des personnes traitées avec les IgIV, un placebo ou un traitement sans IgIV (**niveau de preuve modéré**).

#### 2.2.8 Sepsis néonatal à entérovirus

La recherche d'information scientifique sur l'efficacité des IgIV dans le traitement des nouveau-nés atteints d'un sepsis néonatal à entérovirus a permis de retenir un ECRA [Abzug *et al.*, 1995]. Dans cette étude, 16 nouveau-nés (14 jours ou moins) avec une infection entérovirale confirmée ont reçu ou non 750 mg/kg d'IgIV.

Les auteurs n'ont observé aucune différence statistiquement significative sur la durée des symptômes ou sur la durée d'hospitalisation (voir le tableau D-10 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

Un paramètre de résultat important, la mortalité, n'a toutefois pas été étudié ou mentionné dans cette étude. De plus, l'étude présente aussi certains biais qui limitent l'interprétation des résultats. D'abord, l'insu du traitement n'était maintenu que pour l'évaluateur alors que la famille et le reste du personnel médical connaissaient le traitement attribué à chaque enfant. Un biais d'exposition est aussi possible puisque les détails fournis sur la méthode d'allocation du traitement sont insuffisants pour bien évaluer cet aspect. La présence d'un biais de confusion potentiel ne peut être éliminée puisqu'aucune correction n'a été faite pour contrôler la confusion et peu d'information est disponible quant à la comparabilité des deux groupes. De plus, un manque de puissance statistique est possible étant donné le très petit nombre de participants inclus dans cette étude.

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour traiter le sepsis néonatal à entérovirus a été jugé insuffisant (voir le tableau E-10 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

### En résumé

- Selon le document retenu qui porte sur le traitement du sepsis néonatal à entérovirus :
  - aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne la durée d'hospitalisation (**niveau de preuve insuffisant**), ou la durée des symptômes (**niveau de preuve insuffisant**) des enfants traités avec des IgIV comparativement à ceux traités sans IgIV.

## 2.2.9 Syndrome du choc toxique

La recherche d'information scientifique sur l'efficacité des IgIV dans le traitement des personnes atteintes d'un syndrome du choc toxique a permis de retenir une méta-analyse chez l'adulte [Parks *et al.*, 2018] et deux études de cohorte rétrospectives chez l'enfant [Chen *et al.*, 2016; Shah *et al.*, 2009]. Deux études de cohorte [Linnér *et al.*, 2014; Kaul *et al.*, 1999] incluses dans la méta-analyse de Parks [2018] ont aussi été retenues pour leurs données sur la durée d'hospitalisation. Dans ces études, les doses d'IgIV administrées ne sont pas toujours clairement décrites. Selon l'information disponible, la quantité totale d'IgIV administrées variait entre 0,2 g/kg et 3,6 g/kg (voir les tableaux D-11 et D-12 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]) chez un total de 168 adultes et 254 enfants.

### 2.2.9.1 Chez l'adulte

En ce qui concerne le taux de mortalité, la méta-analyse réalisée par Parks semble indiquer que les IgIV permettent de réduire significativement le risque de mortalité (RR = 0,46; IC à 95 % = 0,26 à 0,83, p = 0,01) comparativement au traitement sans IgIV [Parks *et al.*, 2018].

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne la durée d'hospitalisation des personnes traitées ou non avec des IgIV. Toutefois, dans l'étude de Linnér et ses collaborateurs, le groupe traité avec les IgIV est resté 4 jours de plus à l'hôpital que le groupe qui n'a pas reçu d'IgIV [Linnér *et al.*, 2014]. Au contraire, Kaul et ses collaborateurs ont plutôt observé une durée d'hospitalisation de 10 jours inférieure pour les personnes qui ont reçu des IgIV comparativement à celles qui n'en ont pas reçu [Kaul *et al.*, 1999].

Les études retenues ont été réalisées sur un petit nombre de participants. De plus, Parks et ses collaborateurs ont détecté un possible biais de publication lors de la réalisation de leur méta-analyse [Parks *et al.*, 2018], ce qui laisse croire que les résultats doivent être interprétés avec précaution.

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour traiter le syndrome du choc toxique chez l'adulte a été jugé modéré à faible (voir le tableau E-11 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

### En résumé

- Selon les documents retenus qui portent sur le traitement du syndrome du choc toxique chez l'adulte :
  - réduction statistiquement significative du risque de mortalité pour les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles traitées sans IgIV (**niveau de preuve modéré**);
  - aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne la durée d'hospitalisation des personnes traitées ou non avec des IgIV. Cependant, les durées d'hospitalisation observées étaient supérieures chez les personnes traitées avec les IgIV dans une étude, mais inférieures dans l'autre étude comparativement à celles qui n'ont pas reçu d'IgIV (**niveau de preuve faible**).

#### 2.2.9.2 Chez l'enfant

Les deux études qui rapportent des données d'efficacité des IgIV pour traiter le syndrome du choc toxique chez l'enfant [Chen *et al.*, 2016; Shah *et al.*, 2009] rapportent des taux de mortalité semblables dans les groupes d'enfants traités ou non avec les IgIV. De plus, les deux études rapportent des durées d'hospitalisation plus longues pour les enfants traités avec les IgIV comparativement à ceux traités sans IgIV. Cette différence était statistiquement significative seulement pour l'étude de Chen [2016] (voir le tableau D-12 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

Ces études présentent cependant plusieurs biais. D'abord, un biais important d'exposition est possible puisque les participants ont également reçu un ou plusieurs traitements concomitants, y compris des corticostéroïdes et du plasma frais congelé. Dans l'étude réalisée par Chen, peu d'information est disponible au sujet des traitements concomitants [Chen *et al.*, 2016]. Dans l'étude réalisée par Shah, ce biais est contrôlé en partie par l'utilisation de l'appariement des participants selon un score de propension qui tient compte des traitements concomitants [Shah *et al.*, 2009]. La présence d'un biais d'exposition possible demeure tout de même puisqu'aucune information sur les doses d'IgIV administrées n'est disponible. Par ailleurs, l'étude de Chen présente aussi un biais de confusion potentiel particulièrement lié au fait que les enfants qui ont reçu des IgIV étaient plus malades que ceux qui n'en ont pas reçu [Chen *et al.*, 2016].

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour traiter le syndrome du choc toxique chez l'enfant a été jugé faible (voir le tableau E-12 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

### En résumé

- Selon les documents retenus qui portent sur le traitement du syndrome du choc toxique chez l'enfant :
  - aucune différence n'est observée en ce qui concerne le taux de mortalité des enfants traités ou non avec des IgIV (**niveau de preuve faible**);
  - les enfants traités avec des IgIV restent plus longtemps à l'hôpital que ceux qui n'ont pas reçu d'IgIV (**niveau de preuve faible**). Cette différence est statistiquement significative pour une des deux études retenues.

## 2.2.10 Syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19

La recherche d'information scientifique sur l'efficacité des IgIV dans le traitement du syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 a permis de retenir deux études de cohorte prospectives [McArdle *et al.*, 2021; Sugunan *et al.*, 2021] et une étude de cohorte rétrospective [Vukomanovic *et al.*, 2021]. Ces trois études ont été réalisées sur un total de 607 enfants et les doses d'IgIV administrées variaient entre 1 et 2 g/kg. Aucune étude réalisée avec des adultes n'a été retenue.

Parmi les études retenues, une seule rapporte des données concerne le taux de mortalité. Les résultats de l'étude de cohorte prospective internationale réalisée par McArdle montrent une augmentation non statistiquement significative de la cote de probabilité de mortalité pour les enfants traités avec des glucocorticoïdes comparativement à ceux qui ont reçu des IgIV (RC = 2,64, IC à 95 % = 0,36 à 19,58) [McArdle *et al.*, 2021]. Dans cette même étude, les auteurs ont observé un taux de mortalité de 9 % dans le groupe traité avec des glucocorticoïdes, de 3,6 % dans le groupe traité avec des IgIV et de 1,2 % dans le groupe qui a reçu une combinaison d'IgIV et de glucocorticoïdes. Aucune analyse statistique n'a été effectuée pour comparer le traitement avec la combinaison IgIV et glucocorticoïdes et le traitement avec les glucocorticoïdes seul (voir le tableau D-13 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

Les trois études retenues rapportent des données qui concernent l'échec du traitement de première intention généralement défini comme la persistance de la fièvre ou la détérioration de la condition clinique. McArdle et ses collaborateurs [2021] ont observé une augmentation non statistiquement significative de la cote de probabilité d'échec du traitement de première intention chez les enfants traités avec des glucocorticoïdes seuls comparativement à ceux qui ont reçu des IgIV (RC = 1,31, IC à 95 % = 0,64 à 2,68). Vukomanovic et ses collaborateurs [2021] ont quant à eux observé une augmentation importante et statistiquement significative de la cote de probabilité d'échec du traitement de première intention lorsque des IgIV sont administrées comparativement aux glucocorticoïdes (RC = 11,7, IC à 95 % = 1,5 à 89,3, p = 0,02). Dans le même ordre

d'idées, Sugunan et ses collaborateurs ont observé 33 % d'échec du traitement de première intention dans le groupe traité avec les IgIV contre 7,7 % dans le groupe traité avec des glucocorticoïdes [Sugunan *et al.*, 2021]. Cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative. Par ailleurs, McArdle et ses collaborateurs ont observé un taux d'échec du traitement de première intention de 21,2 % dans le groupe d'enfants traités d'abord avec une combinaison d'IgIV et de glucocorticoïdes comparativement à un taux d'échec de 59,9 % dans le groupe qui a reçu seulement des glucocorticoïdes en première intention [McArdle *et al.*, 2021]. Aucune analyse statistique associée à ce résultat n'est rapportée.

Les autres paramètres de résultats rapportés sont la durée d'hospitalisation et du séjour aux soins intensifs de même que la survenue d'événements majeurs (voir le tableau D-13 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

L'interprétation des résultats présentés est compliquée par la présence de plusieurs biais. Par exemple, l'étude réalisée par McArdle, bien qu'elle ait l'avantage d'inclure un grand nombre de participants recrutés dans 34 pays, ne fournit aucune information quant aux doses ou aux modalités des traitements administrés [McArdle *et al.*, 2021]. Les trois études retenues présentent aussi un biais de confusion potentiel associé à l'usage de traitements concomitants et à l'absence de répartition aléatoire dans les différents groupes. De plus, la ressemblance du syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 avec la maladie de Kawasaki pourrait avoir introduit un biais de sélection des participants.

Le niveau de preuve de l'efficacité des IgIV pour traiter le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'enfant a été jugé faible à insuffisant (voir le tableau E-13 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

### En résumé

- Selon les documents retenus qui portent sur le traitement du syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'enfant :
  - une réduction non statistiquement significative du taux de mortalité est observée dans le groupe traité avec les IgIV comparativement par rapport au groupe traité avec des glucocorticoïdes (**niveau de preuve faible**);
  - une augmentation non statistiquement significative du risque de survenue d'un événement majeur est observée pour les enfants traités avec des IgIV comparativement à ceux qui ont reçu des glucocorticoïdes (**niveau de preuve faible**);
  - des résultats incohérents sont observés en ce qui concerne l'échec du traitement de première intention. Une étude rapporte une augmentation statistiquement significative de

la cote de probabilité d'échec du traitement de première intention avec les IgIV comparativement aux glucocorticoïdes. Les deux autres études n'obtiennent pas de différences significatives entre les groupes, mais une étude observe moins d'échecs et l'autre étude observe plus d'échecs lorsque les IgIV sont utilisées en traitement de première intention plutôt que les glucocorticoïdes (**niveau de preuve faible**);

- aucune différence statistiquement significative n'est observée en ce qui concerne la durée d'hospitalisation des personnes traitées avec les IgIV ou les glucocorticoïdes (**niveau de preuve insuffisant**);
- une durée du séjour aux soins intensifs semblable ou significativement plus longue est observée pour les enfants traités avec des IgIV comparativement à ceux qui ont reçu des glucocorticoïdes (**niveau de preuve faible**);
- moins de décès, moins d'échecs du traitement de première intention et plus d'événements majeurs sont observés chez les enfants traités avec une combinaison d'IgIV et de glucocorticoïdes comparativement à ceux qui ont reçu des glucocorticoïdes seuls, sans analyses statistiques associées à ces résultats (**niveau de preuve insuffisant**);

## 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 des indications en infectiologie à l'étude dans le présent rapport, 18 études primaires qui ont évalué l'innocuité des IgIV ont été retenues, soit 1 méta-analyse, 5 études de cohortes, 1 ECRNA et 11 ECRA. Les résultats rapportés par ces études sont présentés dans le tableau F-1 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

#### 2.3.1.1 IgIV comparativement au traitement sans IgIV

Au total, trois ECRA [Raman *et al.*, 2021; Abzug *et al.*, 1995; Cafiero *et al.*, 1992], un ECRNA [Bhatt *et al.*, 2012] et quatre études de cohorte [Cao *et al.*, 2021; Linnér *et al.*, 2014; Haque *et al.*, 2009; Kaul *et al.*, 1999] 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. D'un côté, Haque [2009] et Kaul [1999] ne rapportent aucun effet indésirable alors que de l'autre, Raman et ses collaborateurs ont observé des effets indésirables chez 15 des 50 personnes traitées avec les IgIV [Raman *et al.*, 2021]. Les effets indésirables rapportés étaient généralement mineurs, soit de la

de la fièvre, de la dyspnée, une enflure au site d'infusion, une céphalée, de la diarrhée, de la tachycardie, de la tachypnée, une diminution de l'hématocrite, une éruption cutanée, un rougissement, une oppression précordiale, des palpitations ou des étourdissements [Cao *et al.*, 2021; Raman *et al.*, 2021; Linnér *et al.*, 2014; Bhatt *et al.*, 2012; Abzug *et al.*, 1995; Cafiero *et al.*, 1992]. Aucun effet indésirable sérieux n'a été rapporté dans ces études chez les participants qui ont reçu des IgIV.

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

Une méta-analyse [Robinson *et al.*, 2020] et huit ECRA [Madsen *et al.*, 2017; Werdan *et al.*, 2007; Douzinas *et al.*, 2000; Ersahin *et al.*, 1997; Dominioni *et al.*, 1996; Gooding *et al.*, 1993; Cometta *et al.*, 1992; Glinz *et al.*, 1985] ont comparé l'innocuité des IgIV avec celle d'un placebo. Des effets indésirables ont été rapportés dans seulement quatre des études. D'abord, dans leur méta-analyse, Robinson et ses collaborateurs [2020] ont estimé que l'administration d'IgIV à des adultes atteints d'une cardiomyopathie virale augmentait significativement le risque d'avoir des effets indésirables comparativement au placebo (RR = 20,29; IC à 95 % : 1,25 à 329,93, p = 0,03). La nature des effets indésirables rapportés se limite toutefois à des réactions transfusionnelles légères. Chez les enfants, les auteurs ne rapportent que des symptômes d'allure grippale sans nombre ou analyse statistique associés. Les effets indésirables rapportés dans les ECRA sont des éruptions cutanées ou une réaction anaphylactique et seule l'étude de Werdan [2007] rapporte des effets indésirables sérieux (insuffisance rénale aiguë et thrombus), mais avec un risque non statistiquement plus faible chez les personnes qui ont reçu des IgIV par rapport à celles qui ont reçu le placebo (RR = 0,72; IC à 95 % : 0,32 à 1,65, p = 0,61). Dans le cas des autres études, les auteurs affirment qu'aucun effet indésirable associé aux IgIV n'a été observé.

### **2.3.1.3 IgIV comparativement aux autres traitements**

L'ECRA de Cometta [1992] a comparé l'innocuité des IgIV à celle des IgIV spécifiques contre le lipopolysaccharide. L'étude rapporte au total 10 effets indésirables chez les 352 participants; 2 sont survenus dans le groupe traité avec les IgIV et 5 dans le groupe traité avec les IgIV contre le lipopolysaccharide.

McArdle et ses collaborateurs rapportent quant à eux des effets indésirables pour 1,8 % des personnes qui ont reçu des IgIV comparativement à 3,9 % des personnes traitées avec des glucocorticoïdes [McArdle *et al.*, 2021]. Une personne a présenté une éruption cutanée bénigne et un gonflement des lèvres. Les effets indésirables pour les huit autres personnes qui en ont rapporté ne sont pas spécifiés.

## **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 infectiologie 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-1 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a] et ils sont divisés en trois sections distinctes : les effets indésirables décrits dans la rubrique sur les mises en garde et les précautions (toutes indications confondues); les effets indésirables décrits de façon générale (tous les produits d'immunoglobulines et toutes indications confondues); et les effets indésirables signalés après la commercialisation (toutes indications confondues).

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

Les effets indésirables non graves décrits dans les monographies à la rubrique sur les généralités des produits d'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, pancytopénie, 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 FDA a précisé qu'une attention accrue devait être portée à ce risque chez les patients qui reçoivent des Ig, en particulier ceux chez qui le risque est plus élevé, à savoir les patients d'un autre groupe sanguin que le groupe O, ceux qui présentent un état inflammatoire sous-jacent ainsi que les patients qui reçoivent de fortes doses d'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>3</sup> et pouvaient comporter la déclaration d'une ou plusieurs réactions. Cela correspond au total à 454 réactions transfusionnelles.

---

<sup>3</sup> Une réaction transfusionnelle est définie dans le rapport de l'INSPQ [2019] comme une « manifestation clinique ou biologique qui apparaît ou est objectivée pendant, immédiatement ou quelques jours ou semaines après une transfusion et qui n'est pas expliquée par la condition de santé de base du patient ».

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

Parmi les réactions transfusionnelles graves déclarées<sup>4</sup>, la plus fréquente est la douleur atypique (5,1 %), suivie de la dyspnée aigüe 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 les plus souvent rapportés sont systémiques et ils incluent les céphalées, la fièvre et les frissons. Ils sont habituellement spontanément résolutifs, de sévérité légère à modérée, et ils peuvent généralement être évités par la réduction de la vitesse de la perfusion.

Parmi les études retenues, seule la méta-analyse de Robinson [2020] rapporte un nombre d'effets indésirables statistiquement plus important chez les personnes qui ont reçu les IgIV comparativement à celles qui ont reçu un placebo. Comme il a été mentionné précédemment, ces effets indésirables sont cependant limités à des effets transfusionnels légers. Plusieurs des études retenues n'ont toutefois pas rapporté les effets indésirables des personnes qui ont reçu un traitement sans IgIV ou le placebo, ce qui rend la comparaison difficile (voir le tableau F-1 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

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>4</sup> Les réactions transfusionnelles graves sont définies dans le rapport de l'INSPQ [2019] comme les réactions transfusionnelles qui « ont le potentiel d'entraîner une hospitalisation, prolonger une hospitalisation, nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour prévenir des complications, menacer la vie du receveur, causer des séquelles majeures temporaires ou permanentes (handicap), causer une incapacité physique ou mentale temporaire ou permanente ou entraîner le décès du receveur ».

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

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

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

## 2.4 Modalités d'usage

L'information relative aux modalités d'usage des IgIV provient de 19 guides de pratique clinique et des monographies d'IgIV homologuées par Santé Canada (voir l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]). Parmi les guides sélectionnés se trouvent 3 guides de pratique clinique nationaux 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 du Canada, du Royaume-Uni et de l'Australie ainsi que 17 autres guides de pratique clinique ou document consensuel qui portent spécifiquement sur le diagnostic et le traitement des indications en infectiologie et qui contiennent des recommandations sur l'usage des IgIV [Alhazzani *et al.*, 2021; BC Centre for Disease Control, 2021; Bhimraj *et al.*, 2021; Coloretti *et al.*, 2021; COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021; Duane *et al.*, 2021; Henderson *et al.*, 2021; National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021; Weiss *et al.*, 2020; McPherson *et al.*, 2019; Sartelli *et al.*, 2019; Loo *et al.*, 2018; Ezekowitz *et al.*, 2017; Perez *et al.*, 2017; Rhodes *et al.*, 2017; Creamer *et al.*, 2016; Stevens *et al.*, 2014].

### 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 le syndrome du choc toxique;
- est envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle selon certains guides de pratique clinique repérés pour quatre indications, soit l'entérococolite à *Clostridioides difficile*, la fasciite nécrosante, la prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale et le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19;
- est non recommandé par la majorité des guides de pratique clinique repérés pour le sepsis;
- est non recommandé ou non examiné selon certains guides de pratique clinique pour deux indications, soit la cardiomyopathie virale et la COVID-19;
- est non examiné, ou il y a absence de recommandations pour l'éruption cutanée et la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae* et pour le sepsis néonatal à entérovirus.

Les recommandations figurant dans les GPC pour chacune des indications en infectiologie retenues sont présentées au tableau D-1 de l'annexe D du présent rapport.

#### 2.4.1.1 Doses et fréquences d'administration

Pour les indications en infectiologie, les GPC repérées font peu de recommandations quant aux doses d'IgIV à administrer. Le GPC du Royaume-Uni [Department of Health, 2011] recommande une dose de 0,4 g/kg qui peut être répétée pour le traitement de l'entérococolite à *Clostridioides difficile*. Pour le syndrome du choc toxique, une dose unique de 2 g/kg selon le poids corporel ajusté est recommandée par le Canada, le Royaume-Uni et l'Australie [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011]. Finalement, des doses entre 1 et 2 g/kg sont recommandées pour traiter le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 [Henderson *et al.*, 2021; National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021]. Ces doses sont toutefois recommandées pour les enfants puisqu'aucun GPC qui s'adresse à l'adulte n'a été repéré pour cette indication.

Les monographies des IgIV n'établissent pas de posologies particulières pour les maladies infectieuses. 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 ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal<sup>5</sup>, le guide britannique propose que les prescripteurs considèrent l'utilisation du poids ajusté<sup>6</sup> pour

---

<sup>5</sup> Poids idéal : descripteur de poids associé au risque le plus faible de mortalité.

<sup>6</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.

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>7</sup> que l'ajustement au poids idéal peut être fait et fournit un calculateur<sup>8</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>9</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, 2021a]) 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 ».

Les recommandations communes aux différentes IgIV sont les suivantes :

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

---

<sup>7</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>8</sup> Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia. Dose Calculator [site Web]. Disponible à : <https://www.criteria.blood.gov.au/DoseCalculator>.

<sup>9</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 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'hyperprotéïnémie (voir le tableau G-2 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a]).

Pour les personnes susceptibles de faire de l'insuffisance rénale, le GPC britannique recommande de préférer les produits contenant peu ou pas de sucrose, alors que pour les personnes qui ont fait une réaction anaphylactique à la suite de l'administration d'Ig, il recommande d'utiliser des produits contenant peu d'IgA [Department of Health, 2011]. Pour les enfants atteints du syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19, le National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce note de considérer la pression osmotique colloïdale d'une forte dose d'IgIV lorsqu'elle est administrée à des enfants qui présentent une dysfonction du myocarde [National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021]. Selon ce groupe, les enfants avec une dysfonction sévère du myocarde auraient avantage à recevoir des corticostéroïdes seuls ou à ce que l'administration d'IgIV soit retardée. Les autres guides ne présentent pas d'information concernant les précautions.

#### 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]. Les traitements du syndrome du choc toxique et de l'entérocolite à *Clostridium difficile* sont recommandés à court terme alors que le sepsis est classé dans le groupe d'indications grises pour lesquelles aucune durée du traitement n'est établie. Le guide australien et le guide canadien recommandent tous deux une dose unique d'IgIV pour traiter le syndrome du choc toxique [Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011]. 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 les critères d'amorce du traitement d'IgIV, les GPC retenus n'émettent aucune recommandation pour la cardiomyopathie virale, la COVID-19, l'éruption cutanée et la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae* ainsi que le sepsis. Pour l'entérocolite à *Clostridium difficile*, le guide britannique recommande l'amorce des IgIV pour les cas sévères – définis par un compte de globules blancs supérieur à  $15 \times 10^9/l$ , une élévation aiguë de la créatinine ou des signes et symptômes de colite – qui ne répondent pas à la vancomycine orale, ou pour les cas de récives multiples [Department of Health, 2011], alors que le guide de Sartelli recommande l'amorce des IgIV pour les cas fulminants ou de récives multiples [Sartelli *et al.*, 2019]. Dans le cas de la fasciite nécrosante, le guide britannique recommande l'amorce des IgIV pour les cas sévères qui ne répondent pas aux autres traitements [Department of Health, 2011]. Pour le syndrome du choc toxique, le guide canadien recommande

d'amorcer les IgIV en conjonction avec d'autres traitements et après consultation d'un spécialiste des maladies infectieuses [Prairie Collaborative IG, 2018]. De même, les guides britannique et australien recommandent qu'un diagnostic de syndrome de choc toxique probable ou confirmé soit posé [National Blood Authority, 2018; Department of Health, 2011]. Dans le cas du syndrome du choc toxique à streptocoques, l'usage précoce est permis alors que pour la maladie à staphylocoques, l'absence d'amélioration avec les autres traitements doit être démontrée avant l'amorce des IgIV [Department of Health, 2011]. Finalement, pour le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19, les critères diagnostiques du syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 doivent être satisfaits [Henderson *et al.*, 2021; National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021].

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 neuf indications 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 infectiologie pour lesquelles l'administration d'Ig est la plus importante. Ainsi, en 2018-2019, selon les données obtenues à partir de 30 établissements de santé représentant 87 banques de sang, les IgIV ont été administrées à 10 personnes pour une cardiomyopathie virale, à 4 personnes pour une myocardite, à 25 personnes pour une infection entérique grave à *Clostridium difficile* ou multirécidivante, à 2 personnes pour une fasciite nécrosante, à 79 personnes pour une infection à streptocoques/staphylocoques (syndrome du choc toxique), à 3 personnes pour une septicémie, à 1 personne pour une prophylaxie et à 21 personnes pour une prophylaxie infectieuse. De plus, 6 498 grammes d'Ig ont été administrés à 89 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. Finalement, des IgIV ont aussi été administrées pour des indications qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans le présent document, soit à 4 personnes pour une pneumonie, à 1 personne pour un polyomavirus et à 1 personne pour le virus du Nil occidental [INSPQ,

2020]. Un total de 21 209 grammes d'IgIV ont donc été administrés pour des indications en infectiologie en 2018-2019.

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 2018-2019, plus de 2 500 000 de grammes d'Ig ont été administrés au Québec, soit pour un total de plus de 150 M\$ [INSPQ, 2020]. 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 au mois de janvier 2021, et une deuxième d'une durée de trois heures au mois de mai 2021. De mai à août 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.

### **2.4.5.2 Consultation des informateurs clés**

Afin de formuler la recommandation pour le traitement de la cardiomyopathie virale, deux cardiologues et deux cardiologues pédiatres ont été consultés par courriel pour obtenir leur avis et leur expertise. Ces derniers nous ont fait part de leur perspective clinique quant aux conditions d'usage pertinentes des IgIV pour traiter les cardiomyopathies chez l'adulte et chez l'enfant. Cette information a été mise en contexte et bonifiée par les membres du comité consultatif. Les principaux constats sont également 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 infectiologie portent exclusivement sur les IgIV. Une seule indication liée à l'infectiologie est homologuée par Santé Canada – l'infection par le VIH chez les enfants – pour laquelle les IgIV sont administrées pour « réduire le risque d'infections bactériennes graves récidivantes chez les enfants qui ne répondent pas au traitement d'association antirétroviral ou qui ne tolèrent pas un tel traitement » [Grifols Canada, 2016]. Après discussion avec les membres du comité consultatif, il est toutefois apparu clair que cet usage est désormais très rare étant donné le grand succès de la trithérapie. Les cas sporadiques d'enfants atteints de VIH sont pris en charge par des cliniciens spécialisés qui ne représentent pas le public cible du présent guide d'usage optimal. Cette indication n'a donc pas été incluse dans la présente revue de littérature.

Pour les indications à l'étude, les résultats des revues systématiques permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé modéré à faible, que les IgIV pourraient être efficaces pour traiter le syndrome du choc toxique et la cardiomyopathie virale chez l'enfant. La majorité des guides de pratique clinique retenus recommandent également l'usage des IgIV pour traiter le syndrome du choc toxique, particulièrement lorsqu'il est d'étiologie streptococcique. En revanche, les guides de pratique clinique ne recommandent pas l'usage des IgIV pour traiter les cardiomyopathies virales et c'est avec la perspective clinique des experts consultés que les recommandations finales ont été élaborées. Ainsi, il a été déterminé que les IgIV peuvent être recommandées en option de traitement pour traiter les personnes atteintes d'un syndrome du choc toxique selon les critères diagnostiques établis et toujours en association avec un traitement antibiotique approprié. Les IgIV sont aussi envisageables en option de traitement pour la cardiomyopathie virale chez les enfants atteints d'une myocardite virale aiguë sévère qui ont une fraction d'éjection abaissée ou une dysfonction cardiaque significative.

Les revues systématiques de la littérature indiquent que les IgIV sont inefficaces pour traiter l'entéocolite à *Clostridioides difficile* – avec un niveau de preuve jugé faible – et pour traiter l'éruption cutanée et la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae* – avec un niveau de preuve jugé insuffisant. Dans le cas de l'entéocolite à *Clostridioides difficile*, les guides de pratique clinique retenus sont partagés sur le sujet et la moitié recommandent un usage en option de traitement ou en situation exceptionnelle. Dans le cas de l'éruption cutanée et de la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae*, les guides de pratique clinique ne formulent aucune recommandation. C'est donc grâce à la perspective des cliniciens sur ces indications qu'il est suggéré de ne pas recommander l'usage des IgIV pour ces deux indications. Tout comme pour le syndrome de Stevens-Johnson, les membres du comité consultatif confirment que les IgIV pourraient être exceptionnellement envisagées pour traiter un cas sévère d'éruption cutanée et de

mucosité induites par *Mycoplasma pneumoniae* lorsque toutes les autres options thérapeutiques ont échoué.

Les données des revues systématiques indiquent que les IgIV ne sont que peu ou pas efficaces comparativement au placebo ou au traitement sans IgIV pour cinq indications, soit le sepsis (niveau de preuve modéré), la cardiomyopathie virale chez l'adulte (niveau de preuve modéré), la prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale (niveau de preuve modéré à faible), la fasciite nécrosante (niveau de preuve faible) et la COVID-19 (niveau de preuve faible à insuffisant). De plus, les recommandations des guides de pratique clinique et la perspective des cliniciens s'accordent pour ne pas recommander l'usage des IgIV pour le traitement de ces cinq conditions. Les experts consultés s'entendent tout de même pour dire que les IgIV pourraient être considérées pour la myocardite fulminante dans les cas d'insuffisance cardiaque aiguë lorsqu'une biopsie endomyocardique révèle la présence d'un infiltrat lymphocytaire important. Dans le cas du sepsis, la recommandation exclut le sepsis néonatal à entérovirus qui est une indication distincte du présent guide.

En ce qui concerne la fasciite nécrosante, des précisions doivent également être ajoutées. Selon la perspective clinique des experts consultés, les IgIV pourraient être utilisées pour traiter la fasciite nécrosante chez l'enfant. En absence de données scientifiques ou de recommandations de guides de pratique clinique à ce sujet, les membres du comité consultatif étaient d'accord pour inscrire la fasciite nécrosante chez l'enfant dans la catégorie « données insuffisantes » et d'ajouter une note qui précise que l'utilisation des IgIV peut être considérée pour cette maladie. Ils précisent aussi que les IgIV ne sont pas recommandées pour la fasciite nécrosante chez l'adulte lorsque celle-ci ne s'accompagne pas de choc. Ces précisions ont donc été ajoutées. Étant donné que la situation clinique d'une personne qui présente une fasciite nécrosante avec choc peut être très variable et pourrait s'apparenter au syndrome du choc toxique, les membres du comité consultatif ont jugé préférable de ne pas ajouter davantage de précision pour cette indication.

La revue systématique de la littérature réalisée pour le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 laisse penser que l'efficacité des IgIV est semblable à celle des glucocorticoïdes pour cette indication avec un niveau de preuve faible à insuffisant chez les enfants. À la suite de l'analyse de l'ensemble des données disponibles qui incluent les recommandations des guides de bonne pratique clinique, les membres du comité consultatif étaient d'accord pour indiquer que les IgIV sont envisageables en option de traitement pour le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'enfant qui satisfait aux critères diagnostiques établis. Puisqu'aucune étude primaire et aucun guide de pratique clinique qui porte sur le traitement du syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'adulte n'a été retenu, cette indication a été incluse dans la catégorie « données insuffisantes ». Grâce au peu d'information disponible et à l'expérience clinique des experts consultés, les membres du comité consultatif indiquent que les IgIV pourraient tout de même être considérées pour cette indication.

Enfin, l'efficacité des IgIV pour traiter le sepsis néonatal à entérovirus n'a pu être mise en évidence à partir de la revue systématique de la littérature réalisée pour cette indication. Le niveau de preuve obtenu a été jugé insuffisant avec le recensement d'une seule étude primaire et d'aucun guide de pratique clinique. Les membres du comité consultatif ont indiqué que la population concernée, les nouveau-nés, et la gravité de la condition rendent difficile la réalisation d'essais cliniques de bonne qualité. Ils ont aussi fait valoir qu'en absence de traitement recommandé pour traiter le sepsis néonatal à entérovirus, les IgIV sont souvent la seule option disponible. Ainsi, le sepsis néonatal à entérovirus a été ajouté à la catégorie « données insuffisantes » avec une note qui précise que, selon l'expérience clinique des experts consultés, l'usage des IgIV peut être considéré pour cette indication.

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 2 g/kg administrée sur une période de 2 jours consécutifs chez les enfants. Dans le cas des nouveau-nés, 2 g/kg doivent aussi être administrés en une dose unique sauf si une non-tolérance hémodynamique est envisagée. Dans ce cas, la dose devra être divisée en 2 injections de 1 g/kg pendant 2 jours. 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 infectiologie 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 certaines 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 dix 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 des indications étudiées. En effet, leur efficacité pour cinq des dix 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. Cette limite s'applique également à certaines indications pour lesquelles le niveau de preuve a été jugé modéré. De plus, 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 deux indications, l'efficacité des IgIV est associée à un niveau de preuve insuffisant puisque seulement une ou aucune étude primaire n'était disponible. Ainsi, pour les cinq indications 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. Dans ce contexte, le petit nombre de spécialistes qui a pris part à l'élaboration des recommandations constitue aussi une limite aux présents travaux. L'importance de cette limite a toutefois pu être réduite grâce au processus de lecture externe et à la consultation d'informateurs clés qui ont permis d'assurer que les recommandations émises étaient adéquates et pertinentes pour la pratique québécoise.

# RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Les recommandations cliniques de l'INESSS sur l'usage optimal des IgIV en infectiologie 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, pédiatrie, cardiologie, 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 infectiologues, aux infectiologues pédiatres et aux autres spécialistes ou médecins qui détiennent une expertise en infectiologie et qui prescrivent ou administrent un traitement avec des IgIV pour certaines indications en infectiologie. L'argumentaire scientifique, contextuel et découlant de la perspective clinique des experts consultés qui a conduit aux recommandations cliniques est présenté 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>Cardiomyopathie virale chez l'enfant</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement, pour les enfants atteints de myocardite virale aiguë sévère et en présence d'une fraction d'éjection abaissée ou d'une dysfonction cardiaque significative.</li></ul> <p><i>Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour la myocardite virale chez l'enfant. Cette recommandation est donc basée sur l'expérience clinique des experts consultés. Une consultation avec un cardiologue-pédiatre est nécessaire afin d'évaluer la pertinence de prescrire un traitement par IgIV.</i></p>
<p><b>Syndrome du choc toxique</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement pour les personnes atteintes d'un syndrome de choc toxique selon les critères diagnostiques établis.</li><li>▪ Toujours en association avec un traitement antibiotique approprié.</li></ul>
<p><b>Syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'enfant</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement, pour les enfants atteints du syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 selon les critères diagnostiques établis.</li></ul> <p><i>Peu de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour cette indication. Cette recommandation est donc basée sur l'expérience clinique des experts consultés.</i></p>

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

- Cardiomyopathie virale chez l'adulte

*Selon l'expérience clinique des experts consultés, les IgIV peuvent toutefois être considérées en cas de myocardite fulminante ou en cas d'insuffisance cardiaque aiguë lorsqu'une biopsie endomyocardique révèle la présence d'un infiltrat lymphocytaire important. Une consultation avec un cardiologue est nécessaire afin d'évaluer la pertinence de prescrire un traitement par IgIV.*

- COVID-19 (sans syndrome inflammatoire multisystémique)
- Entérocolite à *Clostridioides difficile*
- Éruption cutanée et mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae*

*Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour cette indication. Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent être considérées en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à toutes les autres options thérapeutiques pour les personnes qui présentent une forme sévère de la maladie.*

- Fasciite nécrosante chez l'adulte (sans critère de choc)
- Prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une chirurgie
- Sepsis (excepté le sepsis néonatal à entérovirus)

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

- Fasciite nécrosante chez l'enfant

*Selon l'expérience clinique des experts consultés, les IgIV peuvent être considérées chez les enfants atteints d'une fasciite nécrosante sévère.*

- Sepsis néonatal à entérovirus

*Selon le peu de données disponibles dans la littérature et l'expérience clinique des experts consultés, les IgIV peuvent être considérées pour traiter les formes sévères du sepsis néonatal à entérovirus.*

- Syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'adulte

*Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour traiter le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'adulte. Selon l'expérience clinique des experts consultés, les IgIV pourraient être considérées pour cette indication.*

### Amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV

- Avant l'amorce d'un traitement par IgIV :
  - un diagnostic devrait être confirmé par un médecin qui possède l'expertise requise ou en consultation avec un médecin spécialiste;
  - le consentement libre et éclairé de la personne à traiter devra avoir été obtenu et inscrit à son dossier médical;
  - le poids idéal de la personne à traiter devrait être calculé;
  - le groupe sanguin de la personne à traiter devrait être déterminé, s'il n'est pas déjà présent dans son dossier.
- Après l'amorce du traitement par IgIV :
  - une évaluation de la tolérance et de l'efficacité du traitement devrait être réalisée par un médecin qui possède l'expertise requise ou en consultation avec un médecin spécialiste;

### Dose et fréquence d'administration des IgIV

- L'utilisation du poids idéal devrait être envisagée pour le calcul des doses chez un adulte cliniquement obèse.
- Dans le cas d'un traitement avec des IgIV, la dose recommandée est de 2 g/kg répartie sur 2 à 5 jours chez l'adulte, de 2 g/kg répartie sur 2 jours chez l'enfant et de 2 g/kg administrée en dose unique chez les nouveau-nés. La dose peut être ajustée ou répétée en fonction de la réponse clinique individuelle.

*En ce qui concerne le traitement des nouveau-nés, si une non-tolérance hémodynamique est envisagée, la dose unique d'IgIV peut être divisée en deux, soit 1 g/kg durant 2 jours.*

### Réactions transfusionnelles liées aux IgIV

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

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

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

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

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

### **Contre-indications relatives des IgIV**

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

## CONCLUSION

Le présent projet avait pour objectif de formuler des recommandations sur l'usage optimal, au Québec, des IgIV pour neuf indications en infectiologie, 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 dix indications en infectiologie. Puisque les données disponibles en infectiologie concernent exclusivement les IgIV, 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 pour la plupart des indications étudiées et le niveau de preuve a été jugé faible ou insuffisant pour cinq des dix indications à l'étude. En ce qui concerne la COVID-19, le syndrome inflammatoire multisystémique associé à la COVID-19 ainsi que l'éruption cutanée et la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae*, ces maladies n'ont été définies que récemment et les deux dernières sont plutôt rares.

L'appréciation des données scientifiques et contextuelles ainsi que la perspective des cliniciens ont 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 la cardiomyopathie virale chez l'enfant, le syndrome du choc toxique et le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'enfant;
- l'INESSS ne recommande pas l'usage des IgIV pour sept indications : la cardiomyopathie virale chez l'adulte, la COVID-19 (sans syndrome inflammatoire multisystémique), l'entéocolite à *Clostridioïdes difficile*, l'éruption cutanée et la mucosite induites par *Mycoplasma pneumoniae*, la fasciite nécrosante chez l'adulte (sans critère de choc), la prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale et le sepsis (excepté le sepsis néonatal à entérovirus);
- En raison de l'insuffisance des données scientifiques disponibles pour la fasciite nécrosante chez l'enfant, le sepsis néonatal à entérovirus et le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'adulte, l'INESSS n'a pas été en mesure de formuler de recommandation pour ces indications, mais il suggère des échanges entre médecins experts en vue d'obtenir un consensus au regard de la prescription d'IgIV, au cas par cas, dans ces indications.

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

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

## RÉFÉRENCES

- Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, Levin MJ, Rotbart HA. Neonatal enterovirus infection: Virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 1995;20(5):1201-6.
- 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).
- Ahluwalia J, Wan J, Lee DH, Treat J, Yan AC. Mycoplasma-associated Stevens-Johnson syndrome in children: Retrospective review of patients managed with or without intravenous immunoglobulin, systemic corticosteroids, or a combination of therapies. *Pediatr Dermatol* 2014;31(6):664-9.
- Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Davies E, Edwards C, Darwish Elhajji FW, et al. An evaluation of the impact of a single-dose intravenous immunoglobulin regimen in the treatment of *Clostridium difficile* infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(6):631-3.
- Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Moller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving sepsis campaign guidelines on the management of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First update. *Crit Care Med* 2021;49(3):e219-34.
- Ando Y, Inoue S, Kawashima T, Okashiro M, Kotani J, Nishiyama T. Intravenous immunoglobulin G modulates the expression of sepsis-induced coagulopathy factors and increases serum IgM levels: A prospective, single-center intervention study. *Kobe J Med Sci* 2020;66(1):E32-9.
- Atiq M, Huda M, Aslam N. Effect of intravenous gamma globulin on short- and mid-term clinical outcome in acute viral myocarditis in children. *World J Cardiovasc Dis* 2014;4(2):39-44.
- BC Centre for Disease Control. Clinical Reference Group SBAR: Therapies for COVID-19 (Updated: October 19, 2021). Victoria, BC : British Columbia Ministry of Health; 2021. Disponible à : [http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/Therapies\\_for\\_COVID-19.pdf](http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/Therapies_for_COVID-19.pdf).
- Bhatt GC, Sankar J, Kushwaha KP. Use of intravenous immunoglobulin compared with standard therapy is associated with improved clinical outcomes in children with acute encephalitis syndrome complicated by myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2012;33(8):1370-6.

- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 (Version 4.3.0, June 3, 2021). Arlington, VA : Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2021. Disponible à : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 14 juin 2021).
- 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.
- Cafiero F, Gipponi M, Di Somma C, Moresco L, Bertoglio S, Sguotti C, Corbetta G. Immunoglobulin prophylaxis in 'septic risk' patients undergoing surgery for sub-diaphragmatic gastrointestinal cancer. *Transfus Sci* 1992;13(3):291-300.
- Calandra T, Glauser MP, Schellekens J, Verhoef J. Treatment of gram-negative septic shock with human IgG antibody to Escherichia coli J5: A prospective, double-blind, randomized trial. *J Infect Dis* 1988;158(2):312-9.
- Cao W, Liu X, Hong K, Ma Z, Zhang Y, Lin L, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in severe coronavirus disease 2019: A multicenter retrospective study in China. *Front Immunol* 2021;12:627844.
- Chen KY, Cheung M, Burgner DP, Curtis N. Toxic shock syndrome in Australian children. *Arch Dis Child* 2016;101(8):736-40.
- Coloretti I, Berlot G, Busani S, De Rosa FG, Donati A, Forfori F, et al. Rationale for polyclonal intravenous immunoglobulin adjunctive therapy in COVID-19 patients: Report of a structured multidisciplinary consensus. *J Clin Med* 2021;10(16):3500.
- Cometta A, Baumgartner JD, Lee ML, Hanique G, Glauser MP. Prophylactic intravenous administration of standard immune globulin as compared with core-lipoplysaccharide immune globulin in patients at high risk of postsurgical infection. *N Engl J Med* 1992;327(4):234-40.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health (NIH); 2021. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol* 2016;174(6):1194-227.
- 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).
- Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):333-40.
- De Luigi G, Meoli M, Zraggen L, Kottanattu L, Simonetti GD, Terrani I, et al. Mucosal respiratory syndrome: A systematic literature review. *Dermatology* 2021 [Epub ahead of print].
- De Simone C, Delogu G, Corbetta G. Intravenous immunoglobulins in association with antibiotics: A therapeutic trial in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1988;16(1):23-6.
- Denzin NK et Lincoln YS. Handbook of qualitative research. 2<sup>e</sup> éd. Thousand Oaks, CA : Sage; 2000.
- Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Second edition update. Londres, Angleterre : Department of Health; 2011. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>.
- Dominioni L, Bianchi V, Imperatori A, Minoia G, Dionigi R. High-dose intravenous IgG for treatment of severe surgical infections. *Dig Surg* 1996;13(4-5):430-4.
- Douzinis EE, Pitaridis MT, Louris G, Andrianakis I, Katsouyanni K, Karpaliotis D, et al. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. *Crit Care Med* 2000;28(1):8-15.
- Duane TM, Huston JM, Collom M, Beyer A, Parli S, Buckman S, et al. Surgical Infection Society 2020 updated guidelines on the management of complicated skin and soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2021;22(4):383-99.
- Ersahin Y, Mutluer S, Kocaman S. Immunoglobulin prophylaxis in shunt infections: A prospective randomized study. *Childs Nerv Syst* 1997;13(10):546-9.
- 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/>.
- Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017;33(11):1342-433.
- Farrokhpour M, Rezaie N, Moradi N, Ghaffari Rad F, Izadi S, Azimi M, et al. Infliximab and intravenous gammaglobulin in hospitalized severe COVID-19 patients in intensive care unit. *Arch Iran Med* 2021;24(2):139-43.

- 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>.
- Glinz W, Grob PJ, Nydegger UE, Ricklin T, Stamm F, Stoffel D, Lasance A. Polyvalent immunoglobulins for prophylaxis of bacterial infections in patients following multiple trauma. A randomized, placebo-controlled study. *Intensive Care Med* 1985;11(6):288-94.
- Gooding AM, Bastian JF, Peterson BM, Wilson NW. Safety and efficacy of intravenous immunoglobulin prophylaxis in pediatric head trauma patients: A double-blind controlled trial. *J Crit Care* 1993;8(4):212-6.
- 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).
- Haque A, Bhatti S, Siddiqui FJ. Intravenous immune globulin for severe acute myocarditis in children. *Indian Pediatr* 2009;46(9):810-1.
- Haywood CT, McGeer A, Low DE. Clinical experience with 20 cases of group A streptococcus necrotizing fasciitis and myonecrosis: 1995 to 1997. *Plast Reconstr Surg* 1999;103(6):1567-73.
- Heidendael JF, Den Boer SL, Wildenbeest JG, Dalinghaus M, Straver B, Pajkr D. Intravenous immunoglobulins in children with new onset dilated cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2018;28(1):46-54.

- Héma-Québec. Chaque geste compte – Rapport annuel 2019-2020. Montréal, Qc : Héma-Québec; 2020. Disponible à : [https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA-2019-2020/02/Hema-Quebec\\_Rapport-annuel\\_2019-2020.pdf](https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA-2019-2020/02/Hema-Quebec_Rapport-annuel_2019-2020.pdf).
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(4):e13-e29.
- Hou X, Tian L, Zhou L, Jia X, Kong L, Xue Y, et al. Intravenous immunoglobulin-based adjuvant therapy for severe COVID-19: A single-center retrospective cohort study. *Virology* 2021;18(1):101.
- Iizuka Y, Sanui M, Sasabuchi Y, Lefor AK, Hayakawa M, Saito S, et al. Low-dose immunoglobulin G is not associated with mortality in patients with sepsis and septic shock. *Crit Care* 2017;21(1):181.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Annexes complémentaires – Usage optimal des immunoglobulines en infectiologie. Québec, Qc : INESSS; 2021a. 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; 2021b. 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 immunologie clinique. Québec, Qc : INESSS; 2020a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/usage-optimal-des-immunoglobulines-en-immunologie-clinique.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal des immunoglobulines en dermatologie. Québec, Qc : INESSS; 2020b. 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 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 2018-2019. Québec, Qc : INSPQ; 2020. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2692\\_immunoglobulines\\_non\\_specifiques\\_intraveineuse\\_sous\\_cutanees.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2692_immunoglobulines_non_specifiques_intraveineuse_sous_cutanees.pdf).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2017 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2019. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2586\\_incidents\\_accidents\\_tranfusionnels\\_2017.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2586_incidents_accidents_tranfusionnels_2017.pdf).
- Ishikura H, Nakamura Y, Kawano Y, Tanaka J, Mizunuma M, Ohta D, et al. Intravenous immunoglobulin improves sepsis-induced coagulopathy: A retrospective, single-center observational study. *J Crit Care* 2015;30(3):579-83.
- Jayashree M, Patil M, Benakatti G, Rohit MK, Singhi S, Bansal A, et al. Clinical profile and predictors of outcome in children with acute fulminant myocarditis receiving intensive care: A single center experience. *J Pediatr Intensive Care* 2021[Epub ahead of print].
- Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, Paterson DL, Vergis EN, Shannon WD, et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe clostridium difficile-associated diarrhea. *Am J Infect Control* 2007;35(2):131-7.
- Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, Hohmann SF, Hennessy LV, Louras P, et al. Impact of intravenous immunoglobulin on survival in necrotizing fasciitis with vasopressor-dependent shock: A propensity score-matched analysis from 130 US hospitals. *Clin Infect Dis* 2017;64(7):877-85.
- Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—A comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28(4):800-7.
- Kim HJ, Yoo GH, Kil HR. Clinical outcome of acute myocarditis in children according to treatment modalities. *Korean J Pediatr* 2010;53(7):745-52.
- 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.

- Lin MS, Tseng YH, Chen MY, Chung CM, Tsai MH, Wang PC, et al. In-hospital and post-discharge outcomes of pediatric acute myocarditis underwent after high-dose steroid or intravenous immunoglobulin therapy. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19(1):10.
- Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: A comparative observational study. *Clin Infect Dis* 2014;59(6):851-7.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society Of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):e18-55.
- Liu J, Chen Y, Li R, Wu Z, Xu Q, Li Z, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for patients with severe COVID-19: A retrospective multi-center study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(10):1488-93.
- Loo VG, Davis I, Embil J, Evans GA, Hota S, Lee C, et al. Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada treatment practice guidelines for *Clostridium difficile* infection. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* 2018;3(2):71-92.
- Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB, Lange T, Norrby-Teglund A, Hyldegaard O, Perner A. Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): A randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2017;43(11):1585-93.
- McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N Engl J Med* 2021;385(1):11-22.
- McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol* 2019;181(1):37-54.
- Meyer Sauter PM, Goetschel P, Lautenschlager S. *Mycoplasma pneumoniae* and mucositis – Part of the Stevens-Johnson syndrome spectrum. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(10):740-6.
- 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>.
- National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. Melbourne, Australie: 2021. Disponible à : <https://covid19evidence.net.au/>.

- 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).
- Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018;67(9):1434-6.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3S):S1-S46.
- 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>.
- Prasad AN et Chaudhary S. Intravenous immunoglobulin in children with acute myocarditis and/or early dilated cardiomyopathy. *Indian Pediatr* 2014;51(7):583-4.
- Raman RS, Barge VB, Darivenula AK, Dandu H, Kartha RR, Bafna V, et al. A phase II safety and efficacy study on prognosis of moderate pneumonia in COVID-19 patients with regular intravenous immunoglobulin therapy. *J Infect Dis* 2021;223(9):1538-43.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45(3):486-552.
- Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Sebastianski M, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD004370.
- 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).
- Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019;14:8.
- Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, Levin JE. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. Clin Infect Dis 2009;49(9):1369-76.
- Shahani L et Koirala J. Use of intravenous immunoglobulin in severe Clostridium difficile-associated diarrhea. Hosp Pract (1995) 2015;43(3):154-7.
- Shire Pharma Canada. Monographie de produit : GAMMAGARD LIQUID. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10 %. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00046173.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046173.PDF).
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2014;59(2):e10-52.
- Sugunan S, Bindusha S, Geetha S, Niyas HR, Kumar AS. Clinical profile and short-term outcome of children with SARS-CoV-2 related multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) treated with pulse methylprednisolone. Indian Pediatr 2021;58(8):718-22.
- Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Intravenous immunoglobulin use in septic shock patients after emergency laparotomy. J Infect 2015a;71(2):158-66.
- Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Intravenous immunoglobulin and mortality in pneumonia patients with septic shock: An observational nationwide study. Clin Infect Dis 2015b;61(3):385-92.
- Takahashi G et Shibata S. Study of usefulness of low-dose IgG for patients with septic disseminated intravascular coagulation. Biomark Med 2020;14(13):1189-96.
- Vujic I, Shroff A, Grzelka M, Posch C, Monshi B, Sanlorenzo M, et al. Mycoplasma pneumoniae-associated mucositis – Case report and systematic review of literature. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29(3):595-8.

- Vukomanovic V, Krasic S, Prijic S, Ninic S, Popovic S, Petrovic G, et al. Recent experience: Corticosteroids as a first-line therapy in children with multisystem inflammatory syndrome and COVID-19-related myocardial damage. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(11):e390-4.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MS, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med* 2020;21(2):e52-e106.
- Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35(12):2693-701.
- Xiang HR, Cheng X, Li Y, Luo WW, Zhang QZ, Peng WX. Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2021;96:107732.
- Yu DQ, Wang Y, Ma GZ, Xu RH, Cai ZX, Ni CM, et al. Intravenous immunoglobulin in the therapy of adult acute fulminant myocarditis: A retrospective study. *Experimental Ther* 2014;7(1):97-102.

# 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>  ✓ 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>  ✓ 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>  ✓ 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>  ✓ 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>  ✓ Toutes les études sont cohérentes</p> <p><b>Cohérence élevée</b>  ✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée</p> <p><b>Cohérence modérée</b>  ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude relativement à la question clinique.</p> <p><b>Cohérence faible</b></p>

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
	✓ Les études sont incohérentes <b>Sans objet</b> (1 seule étude)
<b>Impact clinique ou organisationnel</b> <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>	<b>Impact très élevé</b> ✓ L'impact clinique des résultats est très grand <b>Impact élevé</b> ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important. <b>Impact modéré</b> ✓ L'impact clinique des résultats est modéré. <b>Impact faible</b> ✓ L'impact clinique des études est limité ou insuffisant.
<b>La généralisabilité</b> <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>	<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. <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. <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. <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.

**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
Efficacité d'une intervention	Revue systématique d'essais cliniques à répartition aléatoire avec ou sans méta-analyse	Essai contrôlé à pseudo-répartition aléatoire	Étude comparative sans témoins concomitants : étude contrôle historique ; étude à deux bras ou plus ; série temporelle interrompue sans groupe parallèle
	Essai clinique à répartition aléatoire	Étude comparative avec des témoins concomitants : essai contrôlé expérimental sans répartition aléatoire; étude de cohortes; étude cas témoin; série temporelle interrompue avec un groupe témoin.	Série de cas avec des résultats soit post-test soit pré-test/post-test
Innocuité d'une intervention	Revue systématique des études de cohortes ou des essais contrôlés	Série de cas	Étude de cas
	Étude de cohorte; étude cas/témoin; essai clinique à répartition aléatoire		
Recommandations pour la pratique	Revue systématique des guides de pratique	Guide de pratique dont les recommandations sont basées sur une synthèse narrative des données	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 rhumatologie 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'identification des enjeux d'implantation des recommandations pour l'ensemble des acteurs impliqués ;
- contribuer à la formulation des recommandations finales ;
- contribuer à l'élaboration des outils de transfert de connaissance.

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

## ANNEXE 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 neuf indications retenues en infectiologie

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>Cardiomyopathie virale</b>	<b>Non recommandées par 2 GPC sur 5</b>	
	1- Non examinées	S.O.
	2- Non examinées	S.O.
	3- Myocardite chez l'enfant - Condition pour laquelle les IgIV ne sont pas prises en charge. Preuves insuffisantes de bénéfices pour cette condition.	4a
	4- Peut fournir des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017]. 5- Utilisation de routine non recommandée puisqu'il n'a pas été démontré que les IgIV changent le résultat et elles pourraient mener à des effets indésirables ou des complications [Ezekowitz <i>et al.</i> , 2017].	III C  Recommandation forte / Preuve de qualité modérée
<b>COVID-19 (sans syndrome inflammatoire multisystémique)</b>	<b>Non recommandées par 4 GPC sur 9</b>	
	1- Non examinées	S.O.
	2- Non examinées	S.O.
	3- Non examinées	S.O.
	4- Absence de recommandation. Données supplémentaires requises. [Bhimraj <i>et al.</i> , 2021]	S.O.
	5- Non recommandées [COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021].	AIII
	6- Non recommandées pour le traitement ou la prophylaxie [BC Centre for Disease Control, 2021]	S.O.
	7- Non recommandées [National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021]	Very low
	8- Non recommandées [Alhazzani <i>et al.</i> , 2021]	Weak
<b>Entérocolite à <i>Clostridioides difficile</i></b>	<b>Envisageables en option de traitement ou en situation exceptionnelle 3 GPC sur 6</b>	
	1- Non recommandées en absence d'hypogammaglobulinémie	Do not Do
	2- Envisageable en option de traitement dans les cas sévères qui ne répondent pas à la vancomycine. S'il y a récurrences multiples, particulièrement s'il y a évidence de malnutrition, de déperissement, etc.	Blue recommendation
	3- Non examinées	S.O.
	4- Peut fournir des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017]	III C
	5- Absence de recommandation [Loo <i>et al.</i> , 2018] 6- Situation exceptionnelle : les IgIV ne devraient être utilisées qu'en complément thérapeutique chez les personnes avec récurrences multiples ou avec une infection fulminante à <i>Clostridium difficile</i> jusqu'à ce que des résultats de grands ECRA soient disponibles [Sartelli <i>et al.</i> , 2019]	S.O.  2C
<b>Éruption cutanée et mucosite induites par <i>Mycoplasma pneumoniae</i></b>	<b>Absence de recommandation 2 GPC sur 5</b>	
	1- Non examinées	S.O.
	2- Non examinées	S.O.
	3- Non examinées	S.O.
	4- Absence de recommandation. Si les IgIV sont utilisées, elles devraient l'être sous la supervision d'une équipe multidisciplinaire spécialisée en atteintes cutanées dans le contexte d'un essai clinique ou d'un registre de cas [Creamer <i>et al.</i> , 2016]. 5- Absence de recommandation. Si les IgIV sont utilisées, elles devraient l'être sous la supervision d'une équipe multidisciplinaire spécialisée en atteintes cutanées dans le contexte d'un essai clinique ou d'un registre de cas [McPherson <i>et al.</i> , 2019].	4 D  ⊖, ††

Indication	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2- Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3- Australie [National Blood Authority, 2018]; 4 (et +)- autres GPC	Niveau de preuve / Force de la recommandation <sup>1</sup>
<b>Fasciite nécrosante</b>	<b>Situation exceptionnelle par 2 GPC sur 5</b>	
	1- Absence de recommandation. Preuves insuffisantes pour émettre une recommandation pour ou contre l'usage des IgIV pour les patients sans atteinte hémodynamique	Do Not Know
	2- Recommandées seulement pour les cas sévères de maladie invasive à streptocoque du groupe A lorsque les autres approches ont échoué	C III
	3- Non examinées	S.O.
	4- Absence de recommandation [Stevens <i>et al.</i> , 2014] 5- Non recommandées comme traitement de routine des infections nécrosantes des tissus mous [Duane <i>et al.</i> , 2021]	S.O. 2B
<b>Prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale</b>	<b>Recommandées par 1 GPC sur 4</b>	
	1- Non examinées	S.O.
	2- Non examinées	S.O.
	3- Non examinées 4- Peut fournir des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017].	S.O. III C
<b>Sepsis</b>	<b>Non recommandées par 5 GPC sur 6</b>	
	1- Non recommandées pour la prévention du sepsis néonatal 2- Non recommandées pour la prévention ou le traitement du sepsis néonatal. Non recommandées pour le sepsis dans l'unité de soins intensifs non relié à une toxine spécifique ou à <i>Clostridium difficile</i>	Do Not Do S.O.
	3- Sepsis néonatal : condition pour laquelle les IgIV ne sont pas supportées. Sepsis : condition pour laquelle les IgIV ne sont pas supportées.	2a 2a
	4- Sepsis néonatal : probablement bénéfique [Perez <i>et al.</i> , 2017]	1a A
	5- Non recommandées chez l'adulte [Rhodes <i>et al.</i> , 2017]	Faible / Faible
	6- Non recommandées chez l'enfant [Weiss <i>et al.</i> , 2020]	Low quality / Weak recommendation
<b>Sepsis néonatal à entérovirus</b>	<b>Non examinées par 3 GPC sur 3</b>	
	1- Non examinées	S.O.
	2- Non examinées 3- Non examinées	S.O. S.O.
<b>Syndrome du choc toxique</b>	<b>Recommandées par 5 GPC sur 5</b>	
	1- Recommandées en complément aux interventions chirurgicales, au traitement antibiotique et aux autres mesures de soutien pour le syndrome du choc toxique à staphylocoques ou à streptocoques.	DO
	2- Recommandées pour le syndrome du choc toxique à staphylocoques ou à streptocoques sans amélioration rapide avec antibiothérapie et autres mesures de soutien avec risque vital	III B
	3- Recommandées pour un usage précoce pour le syndrome du choc toxique à streptocoques et pour le syndrome du choc toxique à staphylocoques en absence d'une amélioration rapide avec les autres traitements	4a
	4- Bénéfices probables [Perez <i>et al.</i> , 2017] 5- Recommandées pour le syndrome du choc toxique à streptocoques [Duane <i>et al.</i> , 2021]	III C 1C
<b>Syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19</b>	<b>Considérées par 2 GPC sur 5</b>	
	1- Non examinées	S.O.
	2- Non examinées	S.O.
	3- Non examinées	S.O.
	4- Considérer l'usage des IgIV en combinaison avec la méthylprednisolone chez les enfants et les adolescents avec un syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique ayant un lien temporel avec le SARS-CoV-2 [National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021] 5- Une approche thérapeutique immunomodulatrice progressive devrait être utilisée pour traiter le syndrome multiinflammatoire systémique de l'enfant, avec les IgIV ou les corticostéroïdes dans le premier tiers [Henderson <i>et al.</i> , 2021]	Bénéfice net substantiel / Recommandation consensuelle Consensus modéré à élevé

<sup>1</sup>. La légende associée au niveau de preuve et à la force de recommandation selon chacun des GPC est détaillée aux tableaux G-3 à G-19 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2021a].

**Tableau D-2 Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et de la perspective des cliniciens sur l'usage des IgIV dans chacune des neuf indications à l'étude en infectiologie**

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- Cardiomyopathie virale</b>					
Différences non statistiquement significatives pour la réduction du risque de mortalité et un taux de mortalité plus faible des adultes (traitement sans IgIV)	Modéré	<b>Non Recommandées :</b> 1- Non examiné 2- Non examiné 3- Condition pour laquelle les IgIV ne sont pas prises en charge. Preuves insuffisantes des avantages. 4- Peut fournir des avantages. [Perez <i>et al.</i> , 2017] 5- Utilisation de routine non recommandée puisqu'il n'a pas été démontré que les IgIV changent le résultat et qu'elles pourraient mener à des effets indésirables ou des complications [Ezekowitz <i>et al.</i> , 2017].	Maladie inflammatoire du cœur dont l'étiologie virale est plus fréquemment associée au parvovirus B19, au HHV6, à des entérovirus, mais qui pourrait aussi être causée par d'autres virus comme l'influenza. Les symptômes sont souvent non spécifiques comme des symptômes gastro-intestinaux, capacité d'exercice réduite, symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures, fièvre, angine, dyspnée, etc. Les signes et symptômes plus spécifiques varient de la légère douleur thoracique au choc cardiogénique.	Administration de 1880 g d'Ig à 10 personnes atteintes de cardiomyopathie virale, soit 0,3 % des usagers.  Administration de 100 g d'Ig à 4 personnes atteintes de myocardite, soit 0,1 % des usagers.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Les membres du comité indiquent que les IgIV ne constituent pas un traitement de première ligne pour traiter les adultes atteints d'une cardiomyopathie virale, mais croient que les IgIV pourraient être utiles dans des circonstances exceptionnelles.</li> <li>■ Les cardiologues consultés ont confirmé que les IgIV sont considérées dans les cas où une biopsie a révélé la présence d'un infiltrat lymphocytaire important et en présence d'une insuffisance cardiaque aigüe. Il a été proposé que les IgIV devraient être une option de traitement dans les cas de myocardite fulminante.</li> <li>■ Chez les enfants, les membres du comité ont mentionné que les IgIV étaient plus fréquemment utilisées que chez l'adulte étant donné le peu d'options thérapeutiques disponibles. Elles seraient utilisées plus spécifiquement pour la myocardite virale aigüe sévère.</li> <li>■ Les cardiologues pédiatres consultés ont confirmé que les IgIV sont une option de traitement pour traiter les enfants atteints d'une myocardite virale aigüe sévère en présence d'une fraction d'éjection abaissée ou d'une dysfonction cardiaque significative.</li> </ul>
Augmentation non statistiquement significative du risque de vivre un événement majeur chez les adultes (placébo ou traitement sans IgIV)	Modéré				
Diminution non statistiquement significative du risque de ne pas atteindre une rémission complète chez les adultes (placébo ou traitement sans IgIV)	Modéré				
La majorité des études retenues rapportent un taux de mortalité inférieur ou une diminution du risque de mortalité pour les enfants. La différence est statistiquement significative pour trois des huit études retenues. (placébo ou traitement sans IgIV)	Modéré				
Des résultats incohérents sont observés quant à la durée d'hospitalisation. Une étude montre que l'hospitalisation est plus longue et statistiquement significative, pour les enfants	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
traités avec les IgIV, alors qu'une autre étude n'observe aucune différence statistiquement significative entre les groupes. (traitement sans IgIV)					<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Après avoir pris en considération les données primaires, les recommandations des GPC et les opinions des informateurs clés, les membres du comité consultatif indiquent que : <ul style="list-style-type: none"> <li>– les IgIV sont recommandées en option de traitement pour les enfants atteints d'une myocardite virale aiguë dans les conditions précisées au point précédent.</li> <li>– les IgIV ne sont pas recommandées pour traiter une cardiomyopathie virale chez l'adulte. Une note de bas de tableau est ajoutée pour préciser les circonstances spécifiques dans lesquelles les IgIV peuvent être utilisées.</li> </ul> </li> </ul>
Aucune différence statistiquement significative quant à la durée du séjour aux soins intensifs des enfants qui pourrait être plus longue ou plus courte (traitement sans IgIV)	Faible				
Augmentation non statistiquement significative du taux de rémission complète des enfants après 5 ans (traitement sans IgIV)	Faible				
Réduction non statistiquement significative du risque de vivre un événement majeur chez l'enfant (traitement sans IgIV)	Faible				
<b>2- COVID-19 (sans syndrome inflammatoire multisystémique)</b>					
Des résultats incohérents sont observés en ce qui concerne l'impact des IgIV sur le taux de mortalité. La majorité des études retenues (trois sur cinq) rapportent une réduction statistiquement significative du risque de mortalité chez les personnes traitées avec les IgIV comparativement à celles qui ont reçu un traitement sans IgIV. Une étude rapporte un taux de mortalité significativement plus grand pour les personnes traitées avec les IgIV et une étude rapporte un	Faible	<b>Non recommandées :</b> 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Non examinées 4- Absence de recommandation. Données supplémentaires requises. [Bhimraj <i>et al.</i> , 2021] 5- Non recommandées [COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021]. 6- Non recommandées pour le traitement ou la prophylaxie [BC Centre for Disease Control, 2021]. 7- Non recommandées [National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021].	Maladie infectieuse causée par le SARS-CoV-2. Les personnes atteintes peuvent être asymptomatiques ou présenter divers signes et symptômes de légers à critiques - symptômes d'infection des voies respiratoires, toux, myalgie, fièvre, essoufflement, réduction de la saturation en oxygène, anosmie, agueusie, défaillance respiratoire sévère, hypotension ou	Non disponible.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Les membres du comité indiquent que, selon l'information actuellement disponible, les IgIV ne sont pas recommandées pour traiter la COVID-19 en absence d'un syndrome inflammatoire multisystémique.</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
effet moyen du traitement neutre (traitement sans IgIV)		8- Non recommandées [Alhazzani <i>et al.</i> , 2021]. 9- Absence de recommandation [Coloretti <i>et al.</i> , 2021]	choc, défaillance d'organes, etc.		
Taux de mortalité inférieur sans analyse statistique associée (infiximab avec ou sans IgIV)	Insuffisant				
Des résultats incohérents sont observés en ce qui concerne l'impact des IgIV sur la durée d'hospitalisation. Cette durée semble significativement plus longue pour les personnes atteintes d'une COVID-19 critique ou pour celles qui décèdent de la maladie qui ont reçu des IgIV. Aucune différence statistiquement significative n'est observée pour les autres groupes de personnes traitées ou non avec des IgIV (traitement sans IgIV)	Faible				
Durée d'hospitalisation plus courte, sans analyse statistique associée (infiximab avec ou sans IgIV)	Insuffisant				
Aucune différence statistiquement significative quant à la durée du séjour aux soins intensifs (traitement sans IgIV)	Faible				
Séjour aux soins intensifs plus court, sans analyse statistique associée (infiximab avec ou sans IgIV)	Insuffisant				
Augmentation non statistiquement significative du risque qu'un événement	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
majeur survienne. (traitement sans IgIV)					
<b>3- Entérocologie à <i>Clostridioides difficile</i></b>					
Aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne le taux de mortalité (traitement sans IgIV).	Faible	<b>Recommandées en option de traitement ou dans une situation exceptionnelle :</b> 1- Non recommandées en absence d'hypogammaglobulinémie. 2- Envisageable en option de traitement dans les cas sévères qui ne répondent pas à la vancomycine ou s'il y a récurrences multiples, particulièrement en cas de malnutrition, de déperissement, etc. 3- Non examinées 4- Peut fournir des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017]. 5- Absence de recommandation [Loo <i>et al.</i> , 2018]. 6- Situation exceptionnelle : les IgIV ne devraient être utilisées qu'en complément thérapeutique chez les personnes avec récurrences multiples ou avec une infection fulminante à <i>Clostridium difficile</i> jusqu'à ce que des résultats de grands ECRA soient disponibles [Sartelli <i>et al.</i> , 2019].	Infection du tractus intestinal par une souche de <i>Clostridium difficile</i> qui produit des toxines qui causent une mort des cellules du côlon et une colite. Cette maladie, qui se présente de la légère diarrhée allant à la colite fulminante, est plus fréquente chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, et celles qui présentent des comorbidités ou des conditions sous-jacentes comme une maladie inflammatoire de l'intestin, une immunodéficience, de l'obésité, etc.	Administration de 1 848 g d'Ig chez 25 personnes atteintes d'une infection entérique grave à <i>Clostridium difficile</i> ou multirécidivante, soit 0,7 % des usagers.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Selon les données scientifiques disponibles et leur perspective clinique, les membres du comité consultatif indiquent que les IgIV ne sont pas recommandées pour traiter cette maladie.</li> <li>■ Les membres du comité consultatif note également que plusieurs guides de pratique clinique récents ne mentionne pas les IgIV dans les options de traitement pour cette maladie, ce qui laisse croire que les IgIV ne font pas partie des traitements à privilégier pour cette maladie.</li> </ul>
Des résultats incohérents sont observés en ce qui concerne l'impact des IgIV sur la durée d'hospitalisation avec deux études qui n'obtiennent aucune différence statistiquement significative et une étude dans laquelle la durée d'hospitalisation est significativement plus longue pour les personnes traitées avec des IgIV (traitement sans IgIV)	Faible				
Aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne le recours à une chirurgie (colectomie) (traitement sans IgIV)	Faible				
Aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne la durée du séjour aux soins intensifs (traitement sans IgIV)	Faible				
<b>4- Éruption cutanée et mucosité induites par <i>Mycoplasma pneumoniae</i></b>					
Aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne la durée d'hospitalisation (autres options de traitement)	Insuffisant	<b>Absence de recommandation :</b> 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Non examinées	Les éruptions mucocutanées associées à <i>Mycoplasma pneumoniae</i> peuvent se présenter comme une mucosité seule ou	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Les membres du comité indiquent que les connaissances sur les éruptions cutanées et la mucosité induites par <i>Mycoplasma pneumoniae</i> sont limitées.</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
		4- Absence de recommandation. Si les IgIV sont utilisées, elles devraient l'être sous la supervision d'une équipe multidisciplinaire spécialisée en atteintes cutanées dans le contexte d'un essai clinique ou d'un registre de cas [Creamer <i>et al.</i> , 2016]. 5- Absence de recommandation. Si les IgIV sont utilisées, elles devraient l'être sous la supervision d'une équipe multidisciplinaire spécialisée en atteintes cutanées dans le contexte d'un essai clinique ou d'un registre de cas [McPherson <i>et al.</i> , 2019].	comme une mucosité avec atteinte cutanée légère ou modérée et sont plus fréquentes chez les enfants de sexe masculin. Les lésions peuvent être vésicobulleuses, maculaires ou en forme de cible et appartiennent au spectre de l'érythème multiforme, du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique.		<ul style="list-style-type: none"> <li>Deux guides de pratique clinique qui nomment le <i>Mycoplasma pneumoniae</i> dans l'étiologie possible du syndrome de Stevens-Johnson n'émettent pas de recommandations quant à l'usage des IgIV par manque de preuves.</li> <li>Étant donné la similarité de la maladie avec le syndrome de Stevens-Johnson, les membres du comité consultatif sont en accord pour formuler la même recommandation que celle faite pour le syndrome de Stevens-Johnson du GUO en dermatologie (IgIV non recommandées).</li> </ul>
<b>5- Fasciite nécrosante</b>					
Réduction non statistiquement significative de la mortalité (placébo ou traitement sans IgIV)	Faible	<b>Recommandées en situation exceptionnelle :</b> 1- Absence de recommandation. Preuves insuffisantes pour émettre une recommandation pour ou contre l'usage des IgIV pour les patients sans atteinte hémodynamique.	Infection des tissus mous qui affecte typiquement les extrémités inférieures et qui peut être causée par un ou plusieurs pathogènes. Le pathogène le plus fréquent est <i>Staphylococcus aureus</i> , mais peut aussi impliquer une combinaison de microorganismes aérobies Gram positifs ou Gram négatifs.	Administration de 360 g d'IgIV chez 2 personnes pour traiter une fasciite nécrosante, soit 0,1 % des usagers.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent que, malgré la faiblesse de la preuve scientifique, rien ne semble indiquer un bénéfice important des IgIV dans le traitement de la fasciite nécrosante.</li> <li>De plus, selon leur perspective clinique, il n'est pas de pratique courante d'utiliser les IgIV pour traiter cette maladie.</li> <li>Les membres s'accordent pour que les IgIV soient non recommandées pour le traitement de la fasciite nécrosante chez l'adulte lorsqu'il n'y a pas de critère de choc.</li> </ul>
Aucune différence statistiquement significative sur la durée d'hospitalisation (placébo)	Faible	2- Recommandées seulement pour les cas sévères de maladie invasive à streptocoque du groupe A lorsque les autres approches ont échoué. 3- Non examinées 4- Absence de recommandation [Stevens <i>et al.</i> , 2014] 5- Non recommandées comme complément thérapeutique de routine pour la maladie			

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
Réduction non statistiquement significative du risque d'amputation (placébo)	Faible	invasive à staphylocoques du groupe A résistants à la méthycilline. Les IgIV pourraient être considérées dans des circonstances exceptionnelles comme pour une pneumonie nécrosante ou un sepsis sévère [Liu <i>et al.</i> , 2011].			<ul style="list-style-type: none"> <li>■ En présence de choc, les membres du comité consultatif font valoir que la situation clinique peut se présenter avec divers degrés de sévérité qui sont difficiles à encadrer dans le contexte du présent GUO. La légitimité de prescrire des IgIV sera donc évaluée par le clinicien traitant.</li> <li>■ Puisque les streptocoques du groupe A sont la cause la plus fréquente de fasciite nécrosante chez les enfants, les risques de progression vers un syndrome de choc toxique sont plus grands.</li> <li>■ Il a aussi été noté que la réduction du risque d'amputation, bien que non statistiquement significative, était cliniquement importante pour l'évaluation risques/bénéfices, particulièrement pour les enfants.</li> <li>■ Les membres du comité consultatif étaient donc d'accord pour que la fasciite nécrosante chez l'enfant soit placée dans la catégorie « données insuffisantes », mais qu'une note précise que les IgIV peuvent être envisagées pour les enfants sévèrement atteints.</li> </ul>
Aucune étude primaire n'a été retenue chez l'enfant	Insuffisant	6- Non recommandées comme traitement de routine des infections nécrosantes des tissus mous [Duane <i>et al.</i> , 2021].			
<b>6- Prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale</b>					
L'incidence des infections est statistiquement plus faible chez les adultes (placébo ou traitement sans IgIV) et moins d'infections sont observées avec les IgIV, mais sans analyse statistique associée (IgIV α-LPS)	Modéré	<b>Recommandées :</b> 1- Non examinées 2- Non examinées. 3- Non examinées 4- Peut fournir des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017]	Non applicable	Administration de 25 g d'IgIV chez 1 personne pour une prophylaxie, soit 0 % des immunoglobulines totales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Selon la perspective clinique des membres du comité consultatif, les IgIV ne devraient pas être données en prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une chirurgie, et les données</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
Aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne le taux de mortalité chez les adultes (placébo, traitement sans IgIV ou IgIV $\alpha$ -LPS)	Modéré			Administration de 2 007 g d'IgIV chez 21 personnes pour une prophylaxie infectieuse, soit 0,3 % des immunoglobulines totales ou 0,6 % des usagers.	<p>scientifiques semblent supporter cette position.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité s'accordent pour que les IgIV soient non recommandées pour la prévention des infections à la suite d'un trauma ou d'une intervention chirurgicale chez l'adulte ou l'enfant.</li> </ul>
Aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne la durée d'hospitalisation des adultes (placébo, traitement sans IgIV ou IgIV $\alpha$ -LPS)	Modéré				
Séjour plus court aux soins intensifs qui est statistiquement significatif pour une des deux études qui présentent des données pour ce paramètre clinique (placébo ou traitement sans IgIV)	Modéré				
Aucune différence sur la durée du séjour aux soins intensifs chez l'adulte (IgIV $\alpha$ -LPS)	Modéré				
Aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne le nombre d'infections qui surviennent chez les enfants (placébo)	Faible				
Aucune différence statistiquement significative quant au nombre de décès rapporté chez les enfants (placébo)	Faible				
Aucune différence statistiquement significative sur la durée d'hospitalisation des enfants (placébo)	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 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- Sepsis</b>					
Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne le taux de mortalité des personnes traitées avec les IgIV (placébo, traitement sans IgIV ou IgIV contre <i>Escherichia coli</i> O111 :B4 J5)	Modéré	<b>Non recommandées :</b> 1- Non recommandées pour la prévention du sepsis néonatal Autre sepsis : non examinées 2- Non recommandées pour la prévention ou le traitement du sepsis néonatal. Non recommandées pour le sepsis dans l'unité de soins intensifs non relié à une toxine spécifique ou à <i>Clostridium difficile</i> . 3- Sepsis néonatal : condition pour laquelle les IgIV ne sont pas supportées. Sepsis : condition pour laquelle les IgIV ne sont pas supportées 4- Sepsis néonatal : avantages probables [Perez <i>et al.</i> , 2017]. 5- Non recommandées chez l'adulte [Rhodes <i>et al.</i> , 2017]. 6- Non recommandées chez l'enfant [Weiss <i>et al.</i> , 2020].	Le sepsis est un syndrome qui combine des anomalies physiologiques, pathologiques et biochimiques. Il touche des millions de personnes dans le monde chaque année avec un taux de mortalité qui peut atteindre 25 % ou plus. Il est défini comme un dysfonctionnement des organes qui menace la vie et causé par une dérégulation de la réponse de l'hôte à l'infection. La dysfonction d'organe est reconnue par un changement aigu du score total SOFA $\geq 2$ points en conséquence d'une infection.	Administration de 153 g d'IgIV chez 3 personnes pour traiter une septicémie soit 0,1 % des usagers.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité consultatif soulignent que le sepsis est une condition très fréquente et une des principales causes d'occupation des soins intensifs.</li> <li>Les données scientifiques disponibles peuvent être contradictoires, mais, comme mentionné dans certaines revues systématiques, lorsque seules les données qui proviennent d'études de bonne qualité sont prises en considération, les IgIV ne semblent pas réduire le taux de mortalité. Les guides de pratique clinique ne recommandent pas non plus l'usage des IgIV en sepsis ou en sepsis néonatal.</li> <li>L'usage rapporté au Québec est également marginal selon l'information disponible. Les membres du comité sont donc en accord pour que les IgIV soient non recommandées pour le traitement du sepsis à l'exception du sepsis néonatal à entérovirus.</li> </ul>
Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne la durée d'hospitalisation ou la durée du séjour aux soins intensifs des personnes traitées avec les IgIV (placébo ou traitement sans IgIV)	Modéré				
<b>Sepsis néonatal à entérovirus</b>					
Aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne la durée des symptômes	Insuffisant	<b>Non examinées :</b> 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Non examinées	Cette maladie est généralement non sévère, mais une maladie sévère peut se développer chez certains nouveau-nés infectés au cours des deux premières semaines de vie. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, l'irritabilité, la léthargie,	Aucune information	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité consultatif soulignent qu'il n'existe aucun traitement reconnu pour traiter le sepsis néonatal à entérovirus.</li> <li>Dans les cas graves, l'administration d'IgIV est donc parfois la seule option disponible.</li> <li>Étant donné le peu de données scientifiques disponibles à ce sujet, les membres du comité s'accordent pour classer le sepsis</li> </ul>
Aucune différence significative en ce qui concerne la durée d'hospitalisation	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
			l'anorexie et une éruption cutanée. La maladie sévère peut se présenter comme un sepsis, une méningoencéphalite, une myocardite, une pneumonie, une hépatite ou une coagulopathie.		néonatal à entérovirus dans la catégorie « données insuffisantes » et d'ajouter une note qui précise que les IgIV peuvent être envisagées pour traiter cette maladie.
<b>8- Syndrome du choc toxique</b>					
Réduction statistiquement significative du risque de mortalité chez l'adulte (traitement sans IgIV)	Modéré	<b>Recommandées :</b> 1- Recommandées en complément aux interventions chirurgicales, au traitement antibiotique et aux autres mesures de soutien pour le syndrome du choc toxique à staphylocoques ou à streptocoques. 2- Recommandées pour le syndrome du choc toxique à staphylocoques ou à streptocoques sans amélioration rapide avec antibiothérapie et autres mesures de soutien avec risque vital 3- Recommandées pour un usage précoce pour le syndrome du choc toxique à streptocoques et pour le syndrome du choc toxique à staphylocoques en absence d'une amélioration rapide avec les autres traitements. 4- Bénéfices probables [Perez <i>et al.</i> , 2017] 5- Recommandées pour le syndrome du choc toxique à streptocoques [Duane <i>et al.</i> , 2021].	Le syndrome du choc toxique est une maladie aiguë sévère principalement causée par des souches bactériennes qui produisent des toxines soit <i>Streptococcus pyogenes</i> et <i>Staphylococcus aureus</i> . Le syndrome du choc toxique présente plusieurs manifestations cliniques comme la fièvre, une hypotension, une défaillance d'organe et une éruption cutanée.	Administration de 7 563 g d'IgIV chez 79 personnes pour traiter une infection à streptocoques/ staphylocoques (syndrome du choc toxique), soit 1,0 % des immunoglobulines totales et 2,3 % des usagers.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité consultatif indiquent qu'il semble y avoir plus de données probantes concernant le syndrome du choc toxique à streptocoques plutôt qu'à staphylocoques. Ils soulignent toutefois que la ou les bactéries responsables ne sont pas toujours identifiées au moment où l'usage des IgIV est envisagé. C'est pourquoi le nom de l'indication est simplifié à « syndrome du choc toxique » seulement.</li> <li>Selon la perspective clinique des membres du comité, l'administration d'IgIV n'est pas la première ligne de traitement, mais fait partie des options thérapeutiques à envisager. La recommandation est donc que les IgIV sont une option thérapeutique pour traiter le syndrome du choc toxique.</li> <li>Des précisions d'usage sont toutefois difficiles à nommer puisque tous les cas de choc toxique sont sévères et ne se présentent pas toujours de la même façon. Les membres du comité estiment toutefois qu'un diagnostic</li> </ul>
Aucune différence statistiquement significative de la durée d'hospitalisation des adultes (traitement sans IgIV)	Faible				
Aucune différence sur le taux de mortalité chez l'enfant (traitement sans IgIV)	Faible				
Les enfants traités avec des IgIV restent plus longtemps à l'hôpital que ceux qui n'ont pas reçu d'IgIV. Cette différence est statistiquement significative pour une des deux études retenues. (traitement sans IgIV)	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et perspective des cliniciens		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1- Canada [Prairie Collaborative IG, 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
					devrait être fait en fonction des critères bien établis.
<b>9- Syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19</b>					
Réduction non statistiquement significative de la mortalité chez l'enfant (glucocorticoïdes)	Faible	<b>Considérées pour les enfants :</b> 1- Non examinées 2- Non examinées 3- Non examinées 4- Considérer l'usage des IgIV en combinaison avec la méthylprednisolone chez les enfants et les adolescents avec un syndrome multiinflammatoire multisystémique pédiatrique ayant un lien temporel avec le SARS-CoV-2 [National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021] 5- Une approche thérapeutique immunomodulatrice progressive devrait être utilisée pour traiter le syndrome multiinflammatoire systémique de l'enfant, avec les IgIV ou les corticostéroïdes dans le premier tiers [Henderson <i>et al.</i> , 2021]	Maladie inflammatoire qui touche plusieurs systèmes et qui est temporellement associée à la COVID-19. Ce syndrome peut ressembler à la maladie de Kawasaki, au syndrome de choc toxique ou au syndrome d'activation macrophagique. Le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 est caractérisé entre autres par la présence de fièvre, de douleur abdominale, d'une atteinte cardiaque et d'une éruption cutanée. Au départ diagnostiqué chez les personnes de moins de 18 ans, des cas chez l'adulte ont aussi été documentés.	Aucune information	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Les membres du comité consultatif soulignent que malgré le peu de données probantes disponibles sur l'efficacité des IgIV pour traiter cette maladie, l'information disponible et les consensus d'experts internationaux appuient l'usage des IgIV parmi les traitements de première intention chez l'enfant.</li> <li>■ Ainsi, les membres du comité consultatif indiquent que les IgIV sont envisageables en option de traitement pour les enfants atteints du syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 selon les critères diagnostiques établis.</li> <li>■ Pour les adultes, aucune ligne directrice n'a été repérée et seules des études de cas ont été publiées au moment de réaliser les présents travaux. Les IgIV ont été utilisées dans certains cas mais leur efficacité ne peut être évaluée en absence de comparateur.</li> <li>■ Ainsi, le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'adulte est classé dans la catégorie « données insuffisantes ». En se basant sur les séries de cas</li> </ul>
Augmentation non statistiquement significative du nombre d'enfants qui ont un événement majeur (glucocorticoïdes)	Faible				
Des données incohérentes sont observées en ce qui concerne l'échec du traitement de première intention, soit : - une réduction non statistiquement significative (1 étude) - une augmentation statistiquement significative (1 étude) - une proportion plus grande mais non statistiquement significative (1 étude) (glucocorticoïdes)	Faible				
Aucune différence statistiquement en ce qui concerne la durée d'hospitalisation (glucocorticoïdes)	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
Un séjour aux soins intensifs plus long, statistiquement significatif (1 étude) ou non statistiquement différent (1 étude) pour les enfants (glucocorticoïdes)	Faible				publiées, les résultats chez l'enfant et leur expérience clinique, les membres du comité consultatif optent pour ajouter une note qui mentionne que les IgIV peuvent être envisagées pour cette indication.
Moins de décès, moins d'échec du traitement de première intention et plus d'événements majeurs chez les enfants traités avec une combinaison d'IgIV et de glucocorticoïdes, sans analyse statistique associée (glucocorticoïdes seuls).	Insuffisant				
Aucune étude primaire n'a été retenue chez l'adulte	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)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
<b>Généralité</b>		
1-, 2-, 3- Non disponible	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité considèrent que les trois phrases de la partie généralité sont importantes et doivent être conservées.</li> </ul>
<b>Amorce d'un traitement par IgIV</b>		
<p>1 : Dans le contexte du traitement du syndrome du choc toxique, la consultation d'un spécialiste des maladies infectieuses est fortement recommandée.</p> <p>2 : Un diagnostic du syndrome du choc toxique à streptocoques ou à staphylocoques devrait être fait, préférablement avec isolement du microorganisme, ET absence d'amélioration avec une antibiothérapie et autres mesures de soutien ET menace le pronostic vital. Dans le contexte de l'entérocolite à <i>Clostridium difficile</i>, pour les cas sévères qui ne répondent pas à la vancomycine orale ou en présence de récurrences multiples particulièrement lors de malnutrition, de dépérissement ou autres. Pour la fasciite nécrosante, les cas de maladie invasive à streptocoques du groupe A doivent être sévères et les autres approches doivent avoir échoué.</p> <p>3 : Pour le syndrome du choc toxique à streptocoques, un diagnostic probable ou confirmé de syndrome du choc toxique est posé et des mesures de soutien sont prévues. Pour le syndrome du choc toxique à staphylocoques, un diagnostic probable ou confirmé effectué par un médecin généraliste, un interniste ou un spécialiste des maladies infectieuses et échec des autres mesures thérapeutiques.</p> <p>4 : Pour l'entérocolite à <i>Clostridium difficile</i>, il doit y avoir récurrence multiple ou une maladie fulminante [Sartelli <i>et al.</i>, 2019].</p> <p>5 : Pour les cas d'éruption cutanée et de mucosité induites par <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, l'administration d'Ig doit être effectuée sous la supervision d'une équipe multidisciplinaire</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité soulignent que la prise en charge des maladies infectieuses hors des grands centres est souvent effectuée par des médecins de famille. Ils indiquent qu'il serait donc approprié pour ce GUO d'inscrire que le diagnostic doit être confirmé « par un médecin avec l'expertise appropriée ou en consultation avec un médecin spécialiste » avant l'amorce d'un traitement par IgIV.</li> <li>Puisque de fortes doses d'IgIV doivent être administrées pour les indications en infectiologie, le point qui demande de documenter le groupe sanguin de la personne reste pertinent pour déterminer le risque d'hémolyse associé.</li> <li>Puisque les traitements recommandés pour traiter les indications en infectiologie sont tous de courte durée, les membres du comité consultatif jugent qu'après l'amorce du traitement, il est approprié qu'une évaluation de la tolérance et de l'efficacité du traitement soit réalisée par un médecin qui possède l'expertise appropriée ou en consultation avec un médecin spécialiste. Les mentions de fréquence d'évaluation ou d'ajustement de traitement ne sont toutefois plus pertinentes et ont été retirées du GUO</li> </ul>

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)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
<p>spécialisée en atteintes cutanées chez l'adulte [Creamer <i>et al.</i>, 2016] et chez l'enfant [McPherson <i>et al.</i>, 2019].</p> <p>6 : Pour les personnes qui ont des signes de syndrome du choc toxique à streptocoques [Duane <i>et al.</i>, 2021].</p> <p>7 : Pour les personnes qui satisfont les critères du syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique ayant un lien temporel avec la COVID-19 ou les caractéristiques de la maladie de Kawasaki associée à la COVID-19 [National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021]</p> <p>8 : Après une évaluation par un spécialiste qui possède une expertise sur le syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant ayant un lien temporel avec la COVID-19 [Henderson <i>et al.</i>, 2021].</p>		
Dose et fréquence d'administration des IgIV		
<p><b>Dose de départ pour les IgIV :</b></p> <p>1 : Une dose de 2 g/kg ajustée selon le poids en une seule dose est recommandée pour traiter le syndrome du choc toxique.</p> <p>2 : Une dose de 2 g/kg en dose unique est recommandée pour traiter le syndrome du choc toxique. Une dose de 0,4 g/kg qui pourrait être répétée est recommandée pour le traitement de l'entérococolite à <i>Clostridium difficile</i>.</p> <p>3 : Une dose de 2 g/kg en dose unique est recommandée pour le traitement du syndrome du choc toxique à streptocoques ou à staphylocoques.</p> <p>4 : Une dose de 2 g/kg est recommandée pour traiter le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'enfant [National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021]</p> <p>5 : Une dose de 1-2 g/kg peut être considérée pour le traitement du syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 chez l'enfant [Henderson <i>et al.</i>, 2021]</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Les membres du comité recommandent une dose de 2 g/kg répartie sur 2 à 5 jours (dose totale) chez l'adulte.</li> <li>■ Au Québec, il n'est pas recommandé de dépasser la dose totale de 2 g/kg et il est fortement suggéré d'utiliser le calculateur de doses basé sur le poids idéal pour déterminer la posologie d'IgIV à administrer.</li> <li>■ Les membres du comité recommandent également une dose de 2 g/kg, répartie sur 2 jours (dose totale) chez l'enfant. Pour les nouveau-nés, la dose recommandée dans le GUO des immunoglobulines en rhumatologie est répétée dans le présent GUO, soit 2 g/kg administrés en une seule dose. Si une non-tolérance hémodynamique est envisagée, la dose devrait être répartie sur 2 jours à 1 g/kg par jour.</li> <li>■ L'administration de 2 g/kg en dose unique est suggérée dans les guides de pratiques cliniques dans le cas du syndrome du choc toxique et serait aussi utilisée chez l'enfant pour traiter une myocardite aigüe ou pour le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19. Selon les membres du comité consultatif, la décision d'administrer 2 g/kg d'IgIV en dose unique devrait être prise par le clinicien après une évaluation complète qui tient compte des risques et des avantages et idéalement en concertation avec la personne</li> </ul>

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)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>traitée ou son tuteur. Cette modalité d'administration ne devrait donc pas être inscrite dans le GUO puisqu'elle ne représente pas la norme.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité indiquent que dans certaines indications où le traitement par IgIV pourrait devoir être répété, il y a un manque de données sur le délai maximum de retraitement. Les membres du comité s'accordent pour dire que la phrase « La dose peut être ajustée ou répétée en fonction de la réponse clinique individuelle » est suffisante pour les personnes qui nécessitent potentiellement un nouveau traitement aux IgIV le reçoivent, sans conduire à un abus d'utilisation.</li> </ul>
<b>Suivi du traitement par IgIV</b>		
<b>Type de professionnel effectuant le suivi :</b> 1-, 2-, 3- : Non disponible	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> <li>Outre l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité et comme mentionné précédemment, aucun suivi supplémentaire du traitement avec les IgIV n'est requis puisque l'administration est généralement ponctuelle.</li> <li>Les membres du comité sont d'accord pour répéter ne 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 »</li> </ul>
<b>Critères d'évaluation :</b> 1 : Évaluation de l'efficacité des IgIV, basée sur des mesures objectives établies au début du traitement pour la fasciite nécrosante et le syndrome du choc toxique. 2 : Pour l'entérococolite à <i>Clostridium difficile</i> , toute élimination significative du <i>Clostridium difficile</i> et la durée d'hospitalisation. L'amélioration des paramètres sanguins (FBC, ALK, CPK), la réduction de la durée d'hospitalisation et la survie sont à évaluer pour le syndrome du choc toxique. 3 : Pour le syndrome du choc toxique, une évaluation n'est pas essentielle, mais l'évaluation de la survie pourrait être utile pour la revue de l'efficacité des Ig.	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres du comité sont d'accord pour répéter ne conserver que la phrase suivante :            « une évaluation de la tolérance au traitement et de son efficacité devrait être réalisée par un médecin avec l'expertise appropriée ou en consultation avec un médecin spécialiste »</li> </ul>

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)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
4 : La fonction cardiaque et le statut fluidique devraient être évalués pour le syndrome inflammatoire multisystémique ayant un lien temporel avec la COVID-19 [Henderson <i>et al.</i> , 2021]		
<b>Arrêt d'un traitement par IgIV</b>		
1-, 2-, 3- : Non disponible	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour les indications en infectiologie, puisque les IgIV sont administrées de façon ponctuelle, aucun critère d'arrêt n'est requis.</li> <li>■ Les membres du comité sont d'accord pour répéter ne 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 »</li> </ul>
<b>Contre-indications communes</b>		
1-, 2-, 3- : Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.</li> <li>■ Antécédents de réaction anaphylactique ou de réactions systémiques graves associées à l'administration d'Ig humaine.</li> <li>■ Déficit sélectif en IgA (IgA sériques &lt; 0,05 g/L) avec présence d'anticorps anti-IgA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en hématologie, en immunologie, en dermatologie et en rhumatologie. Les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de l'infectiologie.</li> </ul>
<b>Précautions principales communes aux IgIV</b>		
1-, 2-, 3- : Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Avant la perfusion : s'assurer que les patients soient correctement hydratés et qu'ils ne présentent pas d'hypovolémie.</li> <li>■ Pendant la perfusion : surveiller les signes vitaux.</li> <li>■ Patients à risque de développer une dysfonction rénale ou exposés à l'insuffisance rénale aigüe : administrer les IgIV à la vitesse de perfusion la plus lente possible et à la concentration minimale disponible.</li> <li>■ Vérification périodique de la fonction rénale et du débit urinaire, particulièrement quand le risque d'insuffisance rénale aigüe est accru.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en hématologie, en immunologie, en dermatologie et en rhumatologie et les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de l'infectiologie.</li> </ul>

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)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Explorations de la fonction rénale : avant la première perfusion et à intervalle approprié par la suite.</li> <li>▪ Détérioration de la fonction rénale : l'arrêt de l'utilisation des IgIV doit être envisagé.</li> <li>▪ Thrombose : faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événements thromboemboliques.</li> </ul>	

*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)

