

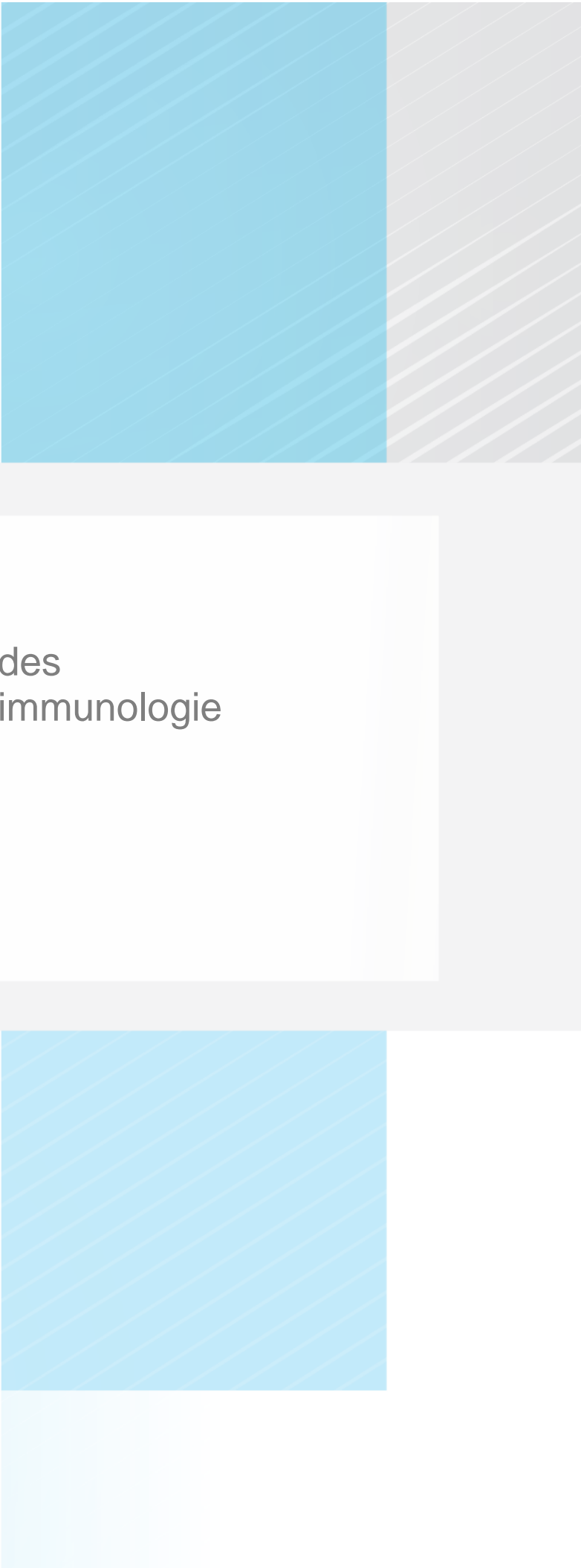
# EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ DES IMMUNOGLOBULINES EN IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Rapport de revues systématiques

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

Direction du médicament





# Efficacité et innocuité des immunoglobulines en immunologie clinique

Rapport de revues systématiques

*Rédigé par*  
Audrey Magron  
Mélanie Turgeon

*Coordination scientifique*  
Marie-Claude Breton

*Sous la direction de*  
Sylvie Bouchard

Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament – protocoles médicaux nationaux et ordonnances (CEC-UOM – PMNO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à de sa réunion du 23 mars 2020.

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

## Membres de l'équipe de projet

### Auteurs principales

Audrey Magron, Ph. D.  
Mélanie Turgeon, M. SC.

### Collaboratrice interne

Fatiha Karam, Ph. D.

### Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

### Directrice

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

### Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*  
Mathieu Plamondon, M.S.I.  
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

### Soutien administratif

Ginette Petit

---

## Équipe de l'édition

Patricia Labelle  
Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire

**Sous la coordination de**  
Renée Latulippe, M.A.

**Avec la collaboration de**  
Littera Plus, révision linguistique  
Mark A. Wickens, traduction

---

## Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020  
Bibliothèque et Archives Canada, 2020  
ISBN : 978-2-550-86709-8 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité des immunoglobulines en immunologie clinique – Rapport de revues systématiques. Rapport rédigé par Audrey Magron et Mélanie Turgeon. Québec, Qc : INESSS ; 2020. 298 p.

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

## **Comité consultatif**

**D<sup>r</sup> Jean-Nicolas Boursiquot**, M.D., immunologue, Centre hospitalier universitaire de Québec, CHUL

**D<sup>r</sup> Hugo Chapdelaine**, M.D., FRCPC, directeur, Clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal

**D<sup>r</sup> Élie Haddad**, M.D., Ph. D., immunologue, Chef du service d'immunologie-allergologie-rhumatologie pédiatrique, CHU Sainte Justine, Université de Montréal

**D<sup>re</sup> Cindi Nicole Jacques**, M.D., FRCPC, hématologue, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de l'Outaouais

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

**D<sup>r</sup> Benjamin Rioux-Massé**, hématologue-médecine transfusionnelle, CHUM

## **Lecteurs externes**

**D<sup>r</sup> Charles A. Filion**, M.D., immunologue-allergologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur adjoint de clinique, Université de Montréal

**D<sup>re</sup> Hannah Laure Elfassy**, M.D., immunologue-allergologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS du Nord-de l'île-de-Montréal

**D<sup>re</sup> Nancy Robitaille**, M.D., FRCPC, hématologue pédiatre, professeure agrégée de clinique, CHU Sainte-Justine, vice-présidente à la médecine transfusionnelle chez Héma-Québec

**D<sup>re</sup> Christine Drolet**, M.D., pédiatre néonatalogiste, Centre hospitalier universitaire de Québec, CHUL Centre mère-enfant

## **Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament – protocoles médicaux nationaux et ordonnances**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Autres contributions**

**D<sup>re</sup> Anne-Monique Nuyt**, M.D., néonatalogiste, chef du service de néonatalogie, CHU  
Sainte-Justine

**D<sup>re</sup> Mélanie Sicard**, M.D., néonatalogiste, candidate au Ph. D. en maladies infectieuses  
néonatales, Faculté de médecine, Université de Montréal

## **Déclaration d'intérêts**

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

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

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

**D<sup>r</sup> Jean-Nicolas Boursiquot** : membre du comité scientifique de l'Association des patients immunodéficients du Québec; honoraires de la part des compagnies CSL-Behring et Shire (Takeda Pharmaceutical Compagny) pour la participation aux travaux d'un comité-conseil.

**D<sup>r</sup> Hugo Chapdeleine** : subvention de recherche de la part de CSL Behring; honoraires de la part des compagnies CSL-Behring et Shire (Takeda Pharmaceutical Compagny) 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 percus.

**D<sup>r</sup> Élie Haddad** : collaboration avec la compagnie CSL-Behring pour une étude clinique de pharmacocinétique portant sur des immunoglobulines sous-cutanées dans le cadre d'un essai entrepris par le chercheur; financement pour des études postdoctorales (*fellowship*) dans le service d'immunologie; subvention de recherche de la part de CSL-Behring; honoraires de la part de CSL-Behring et Shire (Takeda Pharmaceutical Compagny) pour la participation aux travaux d'un comité-conseil, auteur de plusieurs articles portant sur l'utilisation des immunoglobulines, membre élu du comité de la Clinical Immunology Society, société savante nord-américaine des déficits immunitaires.

## **Responsabilité**

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





# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	I
SUMMARY .....	V
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	IX
INTRODUCTION .....	1
1.MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1. Questions d'évaluation .....	6
1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique .....	6
1.3. Sélection des publications .....	7
1.4. Appréciation des publications.....	9
1.5. Extraction de l'information .....	9
1.6. Analyse et synthèse des données.....	9
1.7. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique .....	9
1.8. Validation .....	10
2.RÉSULTATS.....	11
2.1. Description des études repérées.....	11
2.2. Efficacité des IgIV.....	12
2.2.1. Déficits immunitaires primaires .....	12
2.2.1.1.Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale .....	12
2.2.1.2.Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques .....	12
2.2.1.3.Déficits en anticorps .....	12
2.2.1.3.1. Agammaglobulinémies génétiquement caractérisées ou non .....	18
2.2.1.3.2. Déficits immunitaires communs variables génétiquement caractérisés ou non .....	24
2.2.1.3.3. Syndrome d'hyper IgM.....	33
2.2.1.3.4. Déficit sélectif en IgA.....	35
2.2.1.3.5. Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance .....	35
2.2.1.3.6. Déficit en sous-classe d'IgG (associé ou non à un déficit en IgA).....	39
2.2.1.3.7. Déficit en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig .....	43
2.2.1.3.8. Déficit en chaîne Kappa .....	43
2.2.1.3.9. Déficit sélectif en IgM .....	43
2.2.1.3.10.Déficit sélectif en IgG .....	43
2.2.1.3.11.Mutation gain de fonction de CARD11.....	43
2.2.1.4.Déficits immunitaires associés à une dérégulation immunitaire .....	43
2.2.1.5.Déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction .....	43
2.2.1.6.Défauts dans l'immunité intrinsèque et innée .....	43
2.2.1.7.Maladies auto-inflammatoires .....	43

2.2.1.8. Déficits du complément .....	44
2.2.1.9. Phénocopies des déficits immunitaires primaires .....	44
2.2.2. Déficits immunitaires secondaires.....	44
2.2.2.1. Hypogammaglobulinémie iatrogène (médicamenteuse) à la suite d'un traitement .....	44
2.2.2.2. Anomalie du système lymphatique ou perte de protéines suffisamment importante pour entraîner une hypogammaglobulinémie .....	50
2.2.2.3. Dystrophie myotonique de Steinert .....	58
2.2.2.4. Chez les nouveau-nés prématurés présentant un système immunitaire immature.....	58
2.2.2.5. Associée à la malnutrition .....	75
2.3. Innocuité des IgIV .....	75
2.3.1. Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires .....	75
2.3.1.1. IgIV comparativement à aucun traitement .....	75
2.3.1.2. IgIV comparativement à un autre traitement .....	75
2.3.1.3. IgIV comparativement aux IgIM .....	75
2.3.1.4. IgIV comparativement à aucun traitement dans un groupe témoin .....	76
2.3.1.5. IgIV comparativement à un placebo.....	76
2.3.2. Effets indésirables décrits dans les monographies .....	84
2.3.3. Avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration.....	85
2.3.4. Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec. ....	85
2.3.5. Synthèse .....	86
2.4. Efficacité des IgSC .....	87
2.5. Innocuité des IgSC .....	96
2.5.1. Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires .....	96
2.5.2. Effets indésirables décrits dans les monographies .....	96
2.5.3. Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec. ....	97
2.5.4. Synthèse .....	97
2.6. Modalités d'usage des IgIV et des IgSC .....	100
2.6.1. Recommandations sur l'usage des IgIV.....	100
2.6.2. Dose et fréquence d'administration.....	113
2.6.2.1. Posologie pour les IgIV .....	113
2.6.2.2. Autres considérations posologiques .....	114
2.6.2.3. Posologie pour les IgSC.....	114
2.6.3. Contre-indication .....	115
2.6.4. Précautions .....	116
2.6.5. Durée du traitement.....	116

2.6.6. Critères d’amorce et d’arrêt.....	117
2.6.7. Suivi du traitement.....	118
2.6.7.1. Critères d’évaluation.....	118
2.6.7.2. Fréquence de l’évaluation .....	118
DISCUSSION .....	119
Bilan des principaux constats.....	119
Forces et limites .....	123
CONCLUSION .....	126
RÉFÉRENCES .....	128
ANNEXE A .....	137
Stratégie de repérage d’information scientifique.....	137
ANNEXE B .....	155
Critères d’appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	155
ANNEXE C .....	159
Sélection des publications.....	159
ANNEXE D .....	215
Évaluation de la qualité méthodologique des documents.....	215
ANNEXE E .....	227
Tableaux d’appréciation de la qualité de la preuve scientifique .....	227
ANNEXE F .....	254
Effets indésirables des IgIV rapportés dans les monographies.....	254
ANNEXE G .....	259
Modalités d’usage des IgIV et des IgSC provenant des guides de pratique clinique et des monographies de produits.....	259
ANNEXE H .....	300
Mandat du comité consultatif .....	300

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Liste des indications en immunologie clinique .....	3
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques .....	8
Tableau 3	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents présentant des recommandations.....	8
Tableau 4	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique .....	10
Tableau 5	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans traitement par Ig ou à un traitement par IgM ou par plasma pour le traitement de personnes atteintes d'un déficit immunitaire humorale.....	15
Tableau 6	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans traitement par Ig ou à un traitement par IgM pour le traitement de personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée au chromosome X ou d'agammaglobulinémie autosomique récessive .....	21
Tableau 7	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période avant le début du traitement pour le traitement de personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable .....	27
Tableau 8	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans Ig pour le traitement d'un syndrome d'hyper IgM.....	34
Tableau 9	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans Ig pour le traitement des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance .....	37
Tableau 10	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans Ig pour le traitement des personnes atteintes d'un déficit en sous-classe d'IgG.....	41
Tableau 11	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans Ig pour le traitement des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie à la suite de l'utilisation du rituximab .....	46
Tableau 12	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie à la suite de l'utilisation de corticostéroïdes .....	49
Tableau 13	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à aucun traitement aux Ig chez des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax . .....	52
Tableau 14	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à aucun traitement aux Ig ou à de l'albumine IV chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie associée à un syndrome néphrotique .....	55
Tableau 15	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo chez des grands brûlés.....	57
Tableau 16	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comme traitement prophylactique contre les infections chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature .. .....	62
Tableau 17	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comme traitement contre les infections chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature .....	73
Tableau 18	Synthèse des résultats sur l'innocuité des IgIV en comparaison avec un placebo ou un traitement aux IgM ou à aucun traitement pour les déficits immunitaires primaires et secondaires .....	78
Tableau 19	Synthèse des résultats comparant l'efficacité des IgSC à celle des IgIV comme traitement d'un déficit immunitaire.....	91
Tableau 20	Synthèse des résultats sur l'innocuité des IgSC en comparaison avec les IgIV pour les indications immunologiques retenues .....	98

Tableau 21	Recommandations des GPC sur l'usage des IgIV en immunologie clinique pour le traitement des déficits immunitaires primaires ou secondaires retenus .....	102
Tableau 22	Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique relative à l'efficacité des IgIV selon l'indication .....	121
Tableau A-1	Stratégie de repérage de l'information pour les déficits immunitaires primaires .....	137
Tableau B-1	Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques.....	155
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 .....	158
Tableau C-1	Liste des études primaires incluses pour chacune des indications à l'étude.....	160
Tableau C-2	Liste des guides de pratique clinique inclus pour chacune des indications à l'étude .....	166
Tableau C-3	Liste des documents exclus avec les raisons d'exclusion .....	167
Tableau D-1	Qualité méthodologique des ECRA selon la grille CASP-ECRA .....	215
Tableau D-2	Qualité méthodologique des études de cohorte selon la grille CASP-cohorte .....	218
Tableau D-3	Qualité méthodologique des revues systématiques selon la grille R-AMSTAR .....	221
Tableau D-4	Qualité méthodologique des guides de pratique clinique selon la grille AGREE II-GRS223 .....	223
Tableau D-5	Qualité méthodologique des études quasi expérimentales comparatives avant-après selon la grille ASPC .....	223
Tableau E-1	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire humorale .....	227
Tableau E-2	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non.....	229
Tableau E-3	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable .....	232
Tableau E-4	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un syndrome d'hyper IgM.....	234
Tableau E-5	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance .....	236
Tableau E-6	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un déficit en sous-classe IgG (associé ou non à un déficit en IgA) .....	237
Tableau E-7	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par rituximab.....	240
Tableau E-8	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par corticostéroïde .....	241
Tableau E-9	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie associée à un chylothorax .....	242

Tableau E-10	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie associée à un syndrome néphrotique .....	244
Tableau E-11	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie associée à des brûlures corporelles .....	246
Tableau E-12	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV comme traitement prophylactique sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature .....	247
Tableau E-13	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV comme traitement contre les infections chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature .....	250
Tableau E-14	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant la comparaison d'efficacité des IgSC aux IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire .....	252
Tableau F-1	Effets indésirables rapportés dans les monographies des préparations d'immunoglobulines intraveineuses .....	254
Tableau G-1	Modalités d'usage des IgIV et des IgSC provenant des guides de pratique clinique pour les déficits immunitaires primaire et secondaire .....	259
Tableau G-2	Modalités d'usage provenant des monographies pour les préparations d'IgIV et d'IgSC ayant une indication homologuée en immunologie clinique.....	289
Tableau G-3	Force de recommandation employée par le guide de pratique clinique du Canada [Prairie Collaborative IG, 2018].....	293
Tableau G-4	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique du Royaume-Uni [Department of Health, 2011].....	294
Tableau G-5	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de l'Australie [National Blood Authority, 2018].....	295
Tableau G-6	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de Bonilla 2015 .....	296
Tableau G-7	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de Perez 2017 .....	297
Tableau G-8	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de Shehata 2010.....	297
Tableau G-9	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par les guides de pratique clinique de la Société britannique d'hématologie [Hill <i>et al.</i> , 2017].....	298
Tableau G-10	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de Habel 2014.....	299

## LISTE DES FIGURES

Figure C- 1	Diagramme de flux .....	159
-------------	-------------------------	-----

# RÉSUMÉ

## Introduction

Les préparations d'immunoglobulines (Ig) humaines non spécifiques sont des produits stables extraits du plasma humain. Leur coût est élevé, leur approvisionnement variable et leur usage au Québec est en constante augmentation depuis de nombreuses années, notamment pour des indications immunologiques. À cette problématique s'est ajoutée une préoccupation du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) du Québec qui a souligné un manque de recommandations récentes concernant l'usage des Ig dans le traitement de la plupart des indications immunologiques. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'élaborer des recommandations cliniques relatives à l'usage des Ig en immunologie clinique, sous la forme d'un guide d'usage optimal (GUO).

Pour répondre à la demande du MSSS, l'INESSS a adopté une approche collaborative, soit « la mobilisation des connaissances », qui repose sur la triangulation de trois types de données, soit scientifiques, contextuelles et expérientielles. Le présent rapport, qui s'inscrit dans ce mandat, a pour objectif de fournir les données scientifiques quant à l'efficacité, à l'innocuité et aux modalités d'usage des Ig, chez l'enfant et chez l'adulte atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire.

## Méthodologie

### Revue systématique de la littérature

Pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des Ig, chez l'enfant et chez l'adulte atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire, des revues systématiques ont été effectuées à partir de plusieurs bases de données bibliographiques, de la date de leur création jusqu'à juin 2019, pour y repérer toutes les études primaires et les revues systématiques, avec ou sans méta-analyse publiées sur le sujet. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada, les avis de Santé Canada et ceux de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ainsi qu'un rapport sur les incidents et accidents transfusionnels publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) ont également été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité.

Par ailleurs, pour documenter les modalités d'usage des Ig, une revue systématique de la littérature a été effectuée afin de repérer les lignes directrices, les guides de pratique clinique (GPC) ou tout autre document présentant des recommandations cliniques publiés entre janvier 2009 et juin 2019. La littérature grise ainsi que les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada ont également été consultées pour compléter la recherche sur les modalités d'usage des Ig.

La sélection des documents a été effectuée selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux examinateurs.

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

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

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

## **Résultats**

### Efficacité et innocuité des IgIV

Les revues systématiques de la littérature réalisées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des immunoglobulines (Ig) ont porté sur l'ensemble des déficits immunitaires primaires classés en 9 grandes catégories (tableau 1) ainsi que sur les déficits immunitaires secondaires répartis en 6 grands groupes d'indication (tableau 1); ils ne comprennent pas les déficits immunitaires secondaires à un cancer hématologique ou à une greffe de cellules souches hématopoïétiques qui sont deux indications déjà traitées dans le guide d'usage optimal des immunoglobulines en hématologie. À la suite de la revue de la littérature, les données probantes sur l'efficacité des Ig pour traiter les déficits immunitaires étaient disponibles pour une minorité des indications. Ce constat s'explique notamment par le fait que les déficits immunitaires sont majoritairement des maladies rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'un essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) qui compterait un nombre suffisant de patients. De plus, pour certaines indications (ex. : les agammaglobulinémies, les déficits immunitaires combinés sévères, les déficits immunitaires combinés, les déficits immunitaires communs variables, etc.), il est non éthique de réaliser un ECRA ayant comme comparateur un placebo ou une autre option thérapeutique puisque l'usage des Ig est reconnu comme étant le traitement standard et indispensable. Ainsi, il est difficile d'obtenir des études de niveau de preuve élevé sur l'efficacité et l'innocuité des Ig dans ce contexte.

En outre un effet bénéfique des IgIV a été observé dans des études primaires comportant uniquement des études avec des groupes témoins ou des revues systématiques d'études primaires pour les agammaglobulinémies, les déficits immunitaires communs variables, le syndrome d'hyper IgM, l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance, les déficits en sous-classe d'IgG (associés ou non à un déficit en IgA), les hypogammaglobulinémies secondaires à un traitement aux anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab, ou aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose, les hypogammaglobulinémies secondaires à un chylothorax, ou à un syndrome néphrotique, ou chez les grands brûlés et chez les nouveau-nés prématurés présentant dans un contexte de traitement d'infection selon un niveau de preuve global jugé de faible à modéré.



Les résultats des études primaires ou des revues systématiques d'études primaires n'ont montré, selon un niveau de preuve global jugé de modéré à élevé, aucune différence significative à propos de l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo ou à aucun traitement par Ig, pour une indication, soit les nouveau-nés prématurés dans un contexte de prévention des infections.

Les données scientifiques sur l'innocuité des IgIV dans les indications immunologiques ont permis de distinguer les deux types d'effets indésirables suivants, selon leur gravité :

- Les effets indésirables (EI) non graves, les plus fréquents, sont notamment : céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, réaction allergique mineure-urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal et douleur atypique.
- Les effets indésirables graves (EIG), habituellement rares, sont notamment : réaction allergique majeure-anaphylaxie, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel et insuffisance rénale aiguë.

#### Efficacité et innocuité des IgSC

La preuve de l'efficacité d'un traitement par des Ig administrées par voie sous-cutanée (IgSC) dans des indications en immunologie clinique repose principalement sur un essai clinique à répartition aléatoire (ECRA), 5 études de cohorte et 5 études quasi expérimentales comparatives avant-après réalisées majoritairement sur un petit nombre de patients atteints d'un déficit immunitaire primaire, sauf pour deux études de cohorte dont le nombre de participants était supérieur à 100. Les données probantes tirées de ces études indiquent que les IgSC semblent au moins aussi efficaces que les IgIV pour le traitement des déficits immunitaires primaires selon un niveau de preuve jugé de faible à modéré.

Les données scientifiques sur l'innocuité des IgSC dans les indications immunologiques sont limitées. Les effets indésirables rapportés dans les études sont principalement légers, localisés au site de l'injection et transitoires (érythème, gonflement, douleur, rougeur, ecchymose, sensibilité au point d'injection, induration cutanée). Aucun effet indésirable grave n'a été observé.

#### Modalités d'usage

Pour documenter les modalités d'usages des Ig, 8 GPC de qualité méthodologique jugée suffisante ont été retenus, toutefois plusieurs indications à l'étude n'ont été abordées dans aucun des guides retenus. Les conclusions des différents guides sont pour la plupart similaires pour les indications où l'usage des IgIV est recommandé. Le GPC australien précise toutefois davantage les conditions d'usage comparativement aux autres guides. Concernant les déficits immunitaires primaires, les données provenant des GPC concordent quant à la recommandation d'une dose totale de 0,4 g/kg à 0,6 g/kg, qui devra être répétée toutes les 4 semaines. Concernant les déficits

immunitaires secondaires, les données provenant des 3 GPC nationaux (Canada, Australie, Royaume-Uni) concordent quant à la recommandation des IgIV : elles sont identiques aux recommandations d'usage des Ig pour les déficits immunitaires primaires dans les mêmes conditions. En outre, les GPC recommandent une modulation de la dose à la baisse ou à la hausse selon les considérations cliniques et la réponse au traitement des personnes traitées aux Ig.

## **Conclusion**

À la suite de la revue de la littérature, les Données probantes disponibles sur l'efficacité des IgIV portaient sur trois indications seulement, soit les agammaglobulinémies, les déficits immunitaires communs variables et chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de prévention des infections. À partir des données scientifiques repérées, la majorité des indications ont été associées à un niveau de preuve jugé insuffisant. Cela s'explique, notamment, par le fait que ces indications sont rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'un ECRA dont l'effectif pourrait compter un nombre suffisant de participants. De plus, pour certaines indications (ex. : les agammaglobulinémies, les déficits immunitaires combinés sévères, les déficits immunitaires combinés, les déficits immunitaires communs variables, etc.), il est non éthique de réaliser un ECRA ayant comme comparateur un placebo ou une autre option thérapeutique puisque l'usage des Ig est reconnu comme étant le traitement standard et indispensable. L'administration d'IgIV peut être associée à des effets indésirables non graves; toutefois, des effets indésirables graves, lesquels se produisent rarement, ont été rapportés. Le niveau de preuve associé aux données scientifiques retenues pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des IgSC dans des indications immunologiques est jugé de faible à modéré, et ces données portent uniquement sur les déficits immunitaires primaires.

# SUMMARY

## Optimal use of immunoglobulins in clinical immunology

Report in support of the optimal use guide

### 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, particularly in immunological indications. Additionally, there is concern on the part of Québec's Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), which has called attention to the lack of recommendations regarding the use of Igs in most immunological indications.

At the CCNMT's suggestion, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) therefore asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to develop clinical recommendations regarding the use of Igs in clinical immunology in the form of an optimal use guide (OUG). On completion of this project, INESSS had developed clinical recommendations for the optimal use of intravenous Igs (IVIgs) or subcutaneous Igs (SCIgs) in clinical immunology to treat primary and secondary immune deficiencies.

### Methodology

For the purposes of the MSSS's request, INESSS adopted a collaborative approach called "knowledge mobilization". This approach consists in analyzing and triangulating scientific and contextual data and experiential knowledge.

#### Scientific data

To assess the efficacy and safety of Igs in children and adults in each of the immune deficits of interest, we conducted systematic reviews in several bibliographic databases from the date of their creation to June 2019 to identify all the primary studies and systematic reviews, with or without meta-analysis, published on the subject. The official product monographs for Health Canada-approved Igs, Health Canada and U.S. Food and Drug Administration (FDA) advisories, and a report on transfusion accidents and incidents published by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) were consulted to complete the research regarding safety.

To document the conditions of use of Igs, we conducted a systematic literature review to identify guidance documents, clinical practice guidelines (CPGs) and any other items containing clinical recommendations published between January 2009 and June 2019. The grey literature and the official product monographs for Health Canada-approved Igs were consulted to complete the research on the conditions of use of Igs.

Items were selected according to predefined exclusion and inclusion criteria, and their quality of these items was assessed using the appropriate tools. These steps were carried out independently by two reviewers. The data were then extracted by one reviewer and validated by another. The results were presented in tables and summarized

in the form of an analytical narrative synthesis. The main efficacy results reported in the selected studies were expressed as brief statement of scientific evidence, and an overall level of scientific evidence was assigned to each statement of evidence according to a four-level scale (high, moderate, low, insufficient).

Lastly, to determine the main characteristics of the indications for the primary and secondary immunodeficiencies of interest, we explored the scientific literature, the CPGs and the website Orphanet.

#### Contextual data and experiential knowledge

The number of patients treated and the quantity (expressed in grams) of Igs administered in Québec in 2016 and 2017 were documented from a report on the use of IVIgs prepared by the INSPQ using information extracted from the TraceLine™ system database. Health Canada's website was consulted to determine the approval status of intravenous immunoglobulins (IVIgs) and subcutaneous immunoglobulins (SCIgs).

The recommendations were developed in collaboration with the advisory committee.

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

#### Process for developing recommendations

Triangulating the scientific and contextual data and experiential knowledge enabled us to structure the arguments leading to the development of recommendations. Only those for which there was a consensus among the experts were selected. The indications concerning primary and secondary immunodeficiencies were classified into 4 use categories: IVIgs or SCIgs recommended, IVIgs or SCIgs are possible treatment option, IVIgs or SCIgs not recommended, and insufficient data.

## **Results**

The literature review yielded evidence on the efficacy of Igs in treating immunodeficiencies for only a minority of the indications. This can be explained mainly by the fact that most immunodeficiencies are rare, with the result that it can be difficult to put together randomized controlled trials (RCTs) on them with a sufficient number of patients. Moreover, for certain indications (e.g., agammaglobulinemias, severe combined immunodeficiencies, combined immunodeficiencies, and common variable immunodeficiency), it is unethical to conduct an RCT with placebo or another therapeutic option as a comparator, because the use of Igs is recognized as the standard and essential treatment. Thus, it is difficult to obtain high-level evidence studies on the efficacy and safety of Igs in this context.

Consequently, the results of primary studies with a control group and systematic reviews of primary studies permit the conclusion, with a level of evidence considered low to moderate, that Igs are efficacious as first-line treatment for the following 3 indications : agammaglobulinemias, common variable immunodeficiency and hyper-IgM syndromes. Moreover, the results of primary studies with a control group and systematic reviews of primary studies permit recommend Igs as a treatment option for the following 8

indications: transient hypogammaglobulinemia of infancy, IgG2 subclass deficiency (associated or not with IgA deficiency), hypogammaglobulinemia following treatment with B-cell-targeted therapies, including rituximab, or with immunosuppressants, including high-dose corticosteroids, hypogammaglobulinemia associated with chylothorax, or nephrotic syndrome or severe burn, and for treating an infection in preterm newborns with an immature immune system. In addition, the CPG recommendations and the experiential data concur and permit recommending the use of Igs for these 11 indications.

Igs are approved by Health Canada for primary and secondary immunodeficiencies.

The results of primary studies and systematic reviews of primary studies indicate, with a level of evidence considered moderate to high, that there is no significant difference proving that the efficacy of IVIgs is superior to that of a treatment whose efficacy is recognized in preterm newborns in the context of infection prevention. Based on the experiential data, and given the absence of recommendations in the CPGs, IVIgs are not recommended for infection prevention in preterm newborns.

Furthermore, the analysis of all the available data permits a differentiated reading:

- In the following 8 indications, the triangulation of the scientific data, the best clinical practice recommendations and the experiential data provided by the experts indicates that using IVIgs as first-line treatment confers a clinical benefit, given the severity of these disorders and the limited treatment options available for them: severe combined immunodeficiency, combined immunodeficiencies with associated or syndromic features, isolated primary deficiency of IgG, LRBA or CTL4A deficiency, WHIM syndrome, Good's syndrome, and hypogammaglobulinemia following treatment with CAR-T cell therapy.
- In the following 8 indications, only the best clinical practice recommendations and the experiential data provided by the experts permit one to consider using IVIgs as treatment option : X-linked lymphoproliferative syndromes and other diseases of immune dysregulation associated with Epstein-Barr virus susceptibility, PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation or ADA2 deficiency, specific antibody deficiency with normal Ig levels, a gain-of-function mutation in the CARD11 gene, a gain-of-function mutation in the STAT3 gene, hypogammaglobulinemia following treatment with drug (antineoplastics, antiepileptics, etc.), hypogammaglobulinemia associated to exudative enteropathy or intestinal lymphangiectasia or lymphedema, or Steinert myotonic dystrophy.
- In the following 11 indications, the experiential data and the cause of the altered immune response lead to the conclusion that the use of Igs is not recommended: selective IgA deficiency with a confirmed diagnosis, kappa chain deficiency, primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, autoimmune lymphoproliferative syndrome, congenital defects in phagocyte number or function, all defects in intrinsic or innate immunity (except WHIM syndrome), auto-inflammatory disorders (except for PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation or ADA2 deficiency), all complement deficiencies (except for those associated with a

syndrome similar to systemic lupus erythematosus), phenocopies of primary immunodeficiencies associated with somatic mutations, and selective IgM deficiency with a confirmed diagnosis and infection prevention in preterm newborns.

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

Lastly, the results of the systematic review permit the conclusion, with a level of evidence considered low to moderate, that subcutaneously administered Igs (SCIgs) are generally efficacious in treating primary immunodeficiencies.

## **Conclusion**

Evidence based solely on control group studies on the efficacy of IVIgs was available for a minority of the indications. This can be explained mainly by the fact that most immune deficiencies are rare, with the result that it can be difficult to put together randomized controlled trials (RCTs) on them with a sufficient number of patients. Moreover, for certain indications (e.g., agammaglobulinemias, severe combined immunodeficiencies, combined immunodeficiencies and common variable immunodeficiency), it is unethical to conduct an RCT with placebo or another therapeutic option as a comparator, because the use of Igs is recognized as the standard, essential treatment. Therefore, it is difficult to obtain high-level evidence studies on the efficacy and safety of Igs in this context. Thus, the best clinical practice recommendations and the opinions of the advisory committee's experts, in accordance with international recommendations and the recommendations of learned societies, carried significant weight when developing the clinical recommendations for most immunological indications.

Since the available data regarding the administration of SCIgs in clinical immunology were consistent for primary immune deficiencies, INESSS has developed a OUG on IVIgs and SCIgs as replacement therapy for immunodeficiency disorders.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ADA2	<i>Adenosine deaminase 2</i>
AGREE-GRS	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Global Rating Scale Instrument</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BACH2	<i>Broad complex-tramtrack-bric a brac and Cap'n'collar homology 2</i>
BDPP	Base de données sur les produits pharmaceutiques
CARD	<i>Caspase recruitment domain-containing protein</i>
CAR-T	<i>Chimeric antigen receptor T-cell</i>
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CHAPLE	<i>Complement hyperactivation angiopathic thrombosis protein losing enteropathy</i>
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CTLA4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
CTPS1	<i>CTP synthase 1</i>
DBBM	Direction de la biovigilance et de la biologie médicale
EBV	Virus d'Epstein-Barr
e-CPS	<i>Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
ECRA	Éssai comparatif à répartition aléatoire
ECRNA	Éssai comparatif à répartition non aléatoire
EI	Effet indésirable
EIG	Effet indésirable grave
EVER	<i>Epidermodysplasia verruciformis</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GATA2	<i>GATA binding protein 2</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
HQO	<i>Health Quality Ontario</i>

IFNAR2	<i>Interferon-alpha/beta receptor beta chain</i>
IFN $\gamma$	Interféron gamma
Ig	Préparation d'immunoglobulines humaines non spécifiques
IgA	Immunoglobulines A
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IgSC	Immunoglobulines sous-cutanées
IgIM	Immunoglobulines intramusculaires
IL	Interleukine
IL-10Ra	<i>Interleukin 10 receptor alpha subunit</i>
IL-10Rb	<i>Interleukin 10 receptor beta subunit</i>
IL-17R	<i>Interleukin 17 receptor</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IRAK	<i>Interleukin-1 receptor-associated kinase</i>
IRF7	<i>Interferon regulatory factor 7</i>
ITCH	<i>Itchy E3 ubiquitin protein ligase</i>
ITK	<i>Tyrosine-protein kinase</i>
IV	Intraveineuse
JAK1	<i>Janus kinase 1</i>
LAMTOR	<i>Lysosomal adaptor and mitogen-activated protein kinase and mammalian target of rapamycin activator/regulator</i>
LRBA	<i>Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein</i>
MAGT1	<i>Magnesium transporter 1</i>
MASP2	<i>Mannose-binding protein-associated serine protease 2</i>
MDA5	<i>Melanoma differentiation-associated protein 5</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MyD88	<i>Myeloid differentiation primary response 88</i>
NFAT5	<i>Nuclear factor of activated T-cells 5</i>
NF-kB	<i>Nuclear factor-kappa B</i>
n.d.	Non disponible
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NS	Non significatif
PLC $\gamma$ 2	<i>Phospholipase C Gamma 2</i>



PRKCD	<i>Protein kinase C delta</i>
RAC2	Rac family small GTPase 2
R-AMSTAR	<i>Revised Assessing of Multiple Systematic Reviews</i>
RASGRP1	<i>RAS guanyl-releasing protein 1</i>
RR	Risque relatif
SAP	<i>Serum amyloid P component</i>
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SC	Sous-cutanée
STAT	<i>Signal transducer and activator of transcription</i>
TACO	<i>Transfusion-Associated Circulatory Overload</i> (surcharge circulatoire associée à une transfusion)
TIRAP	<i>TIR domain containing adaptor protein</i>
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
TTP2	<i>Tristetraprolin</i>
TRALI	<i>Transfusion-Related Acute Lung Injury</i> (lésion pulmonaire aiguë associée à une transfusion)
WHIM	<i>Warts hypogammaglobulinemia immunodeficiency and myelokathexis</i>
XIAP	<i>X-linked inhibitor of apoptosis protein</i>
ZAP-70	<i>Zet-chain-associated protein kinase 70</i>



# INTRODUCTION

## **Problématique**

Les préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques (désignées simplement par le sigle Ig dans le reste du document) sont des produits stables, extraits du plasma humain. Au Québec, les préparations d'Ig sont utilisées dans le traitement de différentes atteintes, principalement en immunologie clinique (37,5 %), en neurologie (22,6 %), en hématologie (20,8 %), mais également en dermatologie, ainsi que pour d'autres indications (16,8 %) [INSPQ, 2018b].

L'organisme à but non lucratif Héma-Québec, qui relève du ministère de la Santé et des Services sociaux, est le seul organisme habilité à fournir des Ig aux établissements de santé au Québec. Au Canada, il n'existe aucun laboratoire de fractionnement, ce procédé coûteux qui permet d'extraire les Ig du plasma humain. Cette situation oblige Héma-Québec à s'approvisionner auprès de fournisseurs externes, dont la plupart sont établis aux États-Unis, ce qui a pour conséquence un approvisionnement variable et des coûts élevés qui fluctuent suivant le taux de change. De plus, comme la disponibilité du plasma dépend des dons de sang, parfois insuffisants, une pénurie pourrait survenir.

## **Contexte de la demande**

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

En réponse à cette demande du Ministère et pour favoriser l'appropriation, la diffusion et l'adoption des recommandations, l'INESSS a adopté une approche collaborative, soit la « mobilisation des connaissances », qui consiste à rassembler, à intégrer et à synthétiser de façon rigoureuse l'ensemble des connaissances sur lesquelles reposent les recommandations. Ces connaissances s'appuient sur trois types de données, soit les données scientifiques, qui constituent la « preuve scientifique » à la base des recommandations, les données contextuelles et les données issues de l'expérience de pratique des professionnels de la santé ou du vécu des patients.

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

- l'efficacité et l'innocuité des IgIV et des IgSC pour le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires;
- les modalités d'usage optimal des IgIV et des IgSC.

# 1. MÉTHODOLOGIE

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

Les indications immunologiques étudiées dans ce document ont été divisées en deux grands groupes d'indication, soit les déficits immunitaires primaires et les déficits immunitaires secondaires, qui sont présentés dans le tableau 1. Cette liste d'indications a été déterminée à partir des guides de pratiques cliniques, de la classification des déficits immunitaire primaire établie par l'Union internationale des sociétés d'immunologie (IUIS : *International Union of Immunological Societies*) [Bousfiha *et al.*, 2018], de revues systématiques et d'autres documents pertinents relatifs à l'usage optimal des Ig en immunologie, le tout bonifiées par le savoir expérientiel des membres du comité consultatif.

**Tableau 1 Liste des indications en immunologie clinique**

Déficits immunitaires primaires
<b>1. Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale</b>
1.1. Déficit immunitaire combiné sévère
1.2. Déficit immunitaire combiné
<b>2. Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques</b>
<b>3. Déficits principalement en anticorps</b>
3.1. Hypogammaglobulinémie
3.1.1. Agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non
3.1.2. Déficit immunitaire commun variable génétiquement caractérisé ou non
3.2. Autres déficits en anticorps
3.2.1. Syndrome d'hyper IgM (diminution sévère en IgG et IgA avec un taux normal ou élevé d'IgM et un nombre normal de lymphocytes B)
3.2.2. Déficit sélectif en IgA
3.2.3. Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance
3.2.4. Déficit en sous-classe d'IgG (associé ou non à un déficit en IgA)
3.2.5. Déficit en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig
3.2.6. Déficit en chaîne Kappa
3.2.7. Déficit sélectif en IgM
3.2.8. Déficit sélectif en IgG
3.2.9. Taux élevé de lymphocytes B causé par une activation constitutive de NF-κB (mutation gain de fonction de CARD11)
<b>4. Maladies associées à une dérégulation immunitaire</b>
4.1. Lymphohistiocytoses hémophagocytaires primaires (familiale ou hypopigmentaire)
4.2. Anomalies des lymphocytes T régulateurs (syndrome de dérèglement immunitaire polyendocrinopathie entéropathie lié au chromosome X, ou déficit en CD25, CD122, CTLA4, LRBA, DEF6, BACH2, FERMT1 ou mutation gain de fonction de STAT3)
4.3. Auto-immunités avec ou sans lymphoprolifération (polyendocrinopathie auto-immune avec candidose et dystrophie ectodermique, ou mutation combinée hypomorphique et d'activation de ZAP-70, ou mutation gain de fonction de JAK1, ou déficit en ITCH, TTP2 ou prolidase)
4.4. Syndrome lymphoprolifératif auto-immun

- 4.5. Syndromes de dérèglement immunitaire avec colite (déficit en IL-10, IL-10Ra ou IL-10Rb, ou haploinsuffisance en NFAT5)
  - 4.6. Susceptibilité au EBV (déficit en RASGRP1, CD70, CTPS1, RLTPR, ITK, MAGT1 ou PRKCD) ou lymphohistiocytose hémophagocytaire associée à EBV (syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X déficits XIAP ou SAP, ou déficit CD27)
- 5. Déficiences congénitales du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction**
- 5.1. Déficiences en p14/LAMTOR2
  - 5.2. Neutropénie avec un déficit immunitaire combiné dû à un déficit en MKL1
  - 5.3. Déficit en GATA2
  - 5.4. Déficit en Rac2
  - 5.5. Autres déficiences du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction
- 6. Défauts dans l'immunité intrinsèque et innée**
- 6.1. Prédisposition aux infections bactériennes invasives (déficit en IRAK4, MyD88, IRAK1, ou en TIRAP)
  - 6.2. Asplénie congénitale isolée
  - 6.3. Mutation gain de fonction de STAT1
  - 6.4. Déficit en IL-17F, IL-17RA, IL-17RC, ACT1 ou en CARD9
  - 6.5. Trypanosomiase
  - 6.6. Prédispositions à d'autres infections
  - 6.7. Prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes
  - 6.8. Épidermodysplasie verruciforme
    - 6.8.1. Déficit en EVER1 ou en EVER2
    - 6.8.2. Syndrome de WHIM
  - 6.9. Prédisposition aux infections virales sévères
    - 6.9.1. Déficit en STAT1 ou en STAT2
    - 6.9.2. Déficit en IRF7, IFNAR2, CD16 ou en MDA5
  - 6.10. Encéphalite causée par le virus herpès simplex
- 7. Maladies auto-inflammatoires**
- 7.1. Dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2
  - 7.2. Déficit en ADA2
  - 7.3. Maladies auto-inflammatoires non associées à un déficit en anticorps
- 8. Déficiences du complément**
- 8.1. Avec une susceptibilité élevée aux infections
    - 8.1.1. Infections disséminées aux bactéries du genre Neisseria (déficit en C5, C6, C7, C8, C9, properdine ou en facteur D)
    - 8.1.2. Infections récurrentes aux bactéries pyogènes (mutation avec perte de fonction de C3 ou du facteur B, ou déficit en MASP2 ou en ficoline 3)
  - 8.2. Avec une susceptibilité faible aux infections
    - 8.2.1. Syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé (déficit en C1q, C1r, C1s, C2 ou en C4)
  - 8.3. Autres (déficit en inhibiteur C1, en inhibiteur du complexe d'attaque membranaire ou de CD55 (maladie de CHAPLE))
- 9. Phénotypes des déficiences immunitaires primaires**
- 9.1. Associées à une mutation somatique
    - 9.1.1. Syndrome lymphoprolifératif auto-immun causé par une mutation de FAS
    - 9.1.2. Syndrome leucoprolifératif auto-immun causé par une mutation de RAS
    - 9.1.3. Cryopyrinopathie
    - 9.1.4. Syndrome hyperéosinophilique causé par une mutation somatique de STAT5b
  - 9.2. Associées à des auto-anticorps
    - 9.2.1. Candidose cutanéomuqueuse chronique (auto-anticorps dirigés contre l'IL-17 ou l'IL-22)
    - 9.2.2. Déficit immunitaire à l'âge adulte avec susceptibilité aux mycobactéries (auto-anticorps dirigés contre l'IFN $\gamma$ )

- 9.2.3. Infection récurrente de la peau (auto-anticorps dirigés contre l'IL-6)
- 9.2.4. Protéinose alvéolaire pulmonaire (auto-anticorps dirigés contre le GM-CSF)
- 9.2.5. Angioœdème acquis (auto-anticorps dirigés contre l'inhibiteur de C1)
- 9.2.6. Syndrome hémolytique et urémique atypique (auto-anticorps dirigés contre le facteur H)
- 9.2.7. Thymome avec hypogammaglobulinémie ou syndrome de Good (auto-anticorps dirigés contre différentes cytokines)

#### **Déficits immunitaires secondaires**

##### **1. Hypogammaglobulinémie iatrogène (médicamenteuse) à la suite d'un traitement**

- 1.1. Aux agents ciblant les lymphocytes B
  - 1.1.1. Rituximab
  - 1.1.2. Autres anti-monoclonaux ciblant les lymphocytes B (anti-CD20 ou anti-CD19)
  - 1.1.3. Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique ciblant CD19 ou CD22 (CAR-T)
- 1.2. Aux agents ciblant les plasmocytes (bortézomib ou anti-CD38)
- 1.3. Aux agents immunosuppresseurs (mycophénolate, cyclophosphamide, corticostéroïde, azathioprine ou JAK inhibiteur)
- 1.4. Aux agents antinéoplasiques
- 1.5. Aux médicaments antiépileptiques
- 1.6. Autres médicaments

##### **2. Anomalie du système lymphatique ou perte de protéine suffisamment importante pour entraîner une hypogammaglobulinémie**

- 2.1. Chylothorax
- 2.2. Entéropathie exsudative
- 2.3. Lymphangiectasie intestinale
- 2.4. Lymphoœdème
- 2.5. Syndrome néphrotique
- 2.6. Grand brûlé

##### **3. Dystrophie myotonique de Steinert**

##### **4. Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature**

##### **5. Associé à la malnutrition**

## 1.1. Questions d'évaluation

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

La question d'évaluation 3 a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PIPOH, soit la population (P) à qui s'adresse l'intervention, 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 et des IgSC, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, relativement à l'amélioration des signes cliniques et paracliniques, chez l'enfant et l'adulte, dans chacune des indications à l'étude?

### Question 2 - Innocuité

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

### Question 3 - Modalités d'usage

Quelles sont les modalités d'usage des IgIV et des IgSC?

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

## 1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique

### Questions 1 et 2 - Efficacité et innocuité

Les stratégies de recherche de l'information ont été élaborées en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire) et elles sont présentées en détail à l'annexe A du présent rapport. Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed (National Library of Medicine), Embase (Ovid), Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews);



Ovid) et dans la base de données Cochrane Database of Systematic Reviews. Pour répondre aux questions 1 et 2, la recherche documentaire a été effectuée à partir de la date de création des bases de données jusqu'à juin 2019. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. De plus, une recherche spécifique a été menée pour repérer les études et les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques, en utilisant le moteur de recherche Google.

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

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

### **Question 3 - Modalités d'usage**

Parce que la question de recherche 3 ne concernait ni l'efficacité ni l'innocuité, la recherche documentaire a été limitée aux GPC publiés de janvier 2009 à juin 2019. Ces documents ont été recherchés parmi les références obtenues pour répondre aux questions de recherche 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 dans l'annexe A.

## **1.3. Sélection des publications**

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

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

<b>CRITÈRES D'INCLUSION</b>	
<b>POPULATION</b>	Enfants et adultes atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire, comme mentionné dans le tableau 1
<b>INTERVENTION</b>	Immunoglobulines humaines non spécifiques, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse et immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée
<b>COMPARATEURS</b>	Placébo ou autres options thérapeutiques
<b>RÉSULTATS D'INTÉRÊT</b>	Amélioration des signes cliniques et paracliniques
<b>TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE/ TYPE DE DOCUMENTS</b>	Revue systématique comportant ou non une méta-analyse Essais cliniques à répartition aléatoire ou non aléatoire Études quasi expérimentales comparatives avant-après Études observationnelles (études de cohorte, études cas-témoin)
<b>ANNÉES DE PUBLICATION</b>	Année de création des bases de données jusqu'à juin 2019
<b>CRITÈRES D'EXCLUSION</b>	
<b>POPULATION</b>	Sujets non humains
<b>INTERVENTION</b>	Études qui ont eu recours aux interventions multimodales et dans lesquelles il est impossible de reconnaître les résultats attribuables à l'utilisation des immunoglobulines humaines
<b>LANGUE</b>	Autre langue que le français et l'anglais

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

<b>CRITÈRES D'INCLUSION</b>	
<b>POPULATION</b>	Enfants et adultes atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire, comme mentionné dans le tableau 1
<b>INTERVENTION</b>	Immunoglobulines humaines non spécifiques, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse et immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée
<b>PROFESSIONNELS</b>	Médecins spécialistes, omnipraticiens
<b>RÉSULTATS D'INTÉRÊT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommandations d'usage</li> <li>• Doses et fréquences d'administration</li> <li>• Contre-indications et précautions à prendre</li> <li>• Durée du traitement</li> <li>• Critères d'amorce, de suivi et d'arrêt du traitement</li> </ul>
<b>MILIEU ET CONTEXTE</b>	Milieu hospitalier et ambulatoire
<b>ANNÉE DE PUBLICATION</b>	Janvier 2009 à juin 2019
<b>CRITÈRES D'EXCLUSION</b>	
<b>POPULATION</b>	Sujets non humains
<b>LANGUE</b>	Autre langue que le français et l'anglais
<b>QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE</b>	Document présentant des recommandations dont la qualité méthodologique est jugée insuffisante selon la grille d'évaluation AGREE GRS

## 1.4. Appréciation des publications

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

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

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

## 1.5. Extraction de l'information

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

## 1.6. Analyse et synthèse des données

Les données scientifiques, les recommandations de bonne pratique clinique 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.

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

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

Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique pour faire état de la confiance dans les résultats des données scientifiques (voir le tableau 3). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les professionnels 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 PREUVE	DÉFINITIONS
<b>ÉLEVÉ</b>	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive.  Les évaluateurs ont un niveau élevé de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
<b>MODÉRÉ</b>	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive.  Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
<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 que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
<b>INSUFFISANT</b>	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes.  Les évaluateurs n'ont aucune confiance dans le lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

## 1.8. Validation

Le présent rapport a été envoyé à quatre lecteurs externes pour qu'ils évaluent la qualité scientifique du document. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné; leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

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

## 2. RÉSULTATS

### 2.1. Description des études repérées

La recherche de l'information scientifique a permis de repérer 5 385 publications, parmi lesquelles 63 études primaires et 10 revues systématiques d'études primaires ont été retenues. L'information tirée de ces études a été extraite et présentée aux sections 2.2 à 2.5 de ce rapport. Le nombre d'études retenues sur chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous :

- Déficits en anticorps : 5
- Agammaglobulinémies génétiquement caractérisées ou non : 6
- Déficits immunitaires communs variables génétiquement caractérisés ou non : 9
- Syndromes d'hyper IgM : 1
- Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance : 3
- Déficits en sous-classe d'IgG : 3
- Déficit immunitaire secondaire à un traitement aux anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab : 1
- Déficit immunitaire secondaire à un traitement aux agents immunosupresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose : 1
- Déficit immunitaire secondaire à un chylothorax : 1
- Déficit immunitaire secondaire à un syndrome néphrotique : 1
- Déficit immunitaire secondaire chez un grand brûlé : 1
- Déficit immunitaire chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de prévention des infections : 18
- Déficit immunitaire chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de traitement des infections : 4
- Efficacité des IgSC : 11

L'information tirée des 8 GPC, dont 3 GPC nationaux, a également été extraite et présentée dans la section 2.6 de ce rapport. Le nombre de guides retenus sur chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous :

- Déficits immunitaires primaires (général) : 4
- Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale : 3
- Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques : 4
- Déficits en anticorps : 5

- Déficits immunitaires associés à une dérégulation immunitaire : 2
- Défauts dans l'immunité intrinsèque et innée : 1
- Maladies auto-inflammatoires : 1
- Phénocopies des déficits immunitaires primaires : 2
- Déficits immunitaires secondaires (général) : 2
- Déficit immunitaire iatrogène : 2
- Déficit immunitaire secondaire chez les nouveau-nés prématurés : 1

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

## 2.2. Efficacité des IgIV

### 2.2.1. Déficits immunitaires primaires

#### 2.2.1.1. Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un déficit immunitaire combiné sévère ou un déficit immunitaire combiné n'a été retenue.

#### 2.2.1.2. Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un déficit immunitaire combiné avec des caractéristiques associées ou syndromiques n'a été retenue.

#### 2.2.1.3. Déficits en anticorps

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 5 études qui ont évalué l'efficacité d'un traitement par IgIV en prévention des infections avant et après l'administration du traitement [Dorna *et al.*, 2016; Bayrakci *et al.*, 2005], ou comparativement à un traitement par plasma [Bernatowska *et al.*, 1987] ou comparativement à l'administration d'immunoglobulines par voie intramusculaire (IgIM) [Cunningham-Rundles *et al.*, 1984; Nolte *et al.*, 1979] dans une population de personnes atteintes d'une agammaglobulinémie liée au chromosome X, d'un déficit immunitaire commun variable ou d'un syndrome d'hyper IgM : 3 études quasi expérimentales comparatives avant-après [Dorna *et al.*, 2016; Bayrakci *et al.*, 2005; Cunningham-Rundles *et al.*, 1984] et 2 études croisées [Bernatowska *et al.*, 1987; Nolte *et al.*, 1979]. Étant donné la nature de la comparaison entre les traitements, aucune des études primaires retenues n'a inclus un placebo dans le groupe de comparaison ou n'a été conduite en double insu. Les IgIV étaient administrées toutes les 2, 3 ou 4 semaines, à des doses variant entre 0,15 à 0,5 g/kg. Une étude mentionne toutefois que les doses

d'IgIV ainsi que l'intervalle de l'administration des Ig étaient variables selon les patients, pour permettre le maintien d'un taux d'IgG égal ou supérieur à 6 g/l [Dorna *et al.*, 2016]. Ces cinq études comportant de petits groupes de participants ont analysé un total de 130 personnes.

Les résultats des deux études quasi expérimentales comparatives avant-après de Dorna et de Bayracki semblent indiquer une diminution du nombre de pneumonie et du nombre annuel d'infections entre la période précédant l'amorce du traitement et la période d'usage des IgIV [Dorna *et al.*, 2016; Bayrakci *et al.*, 2005]. Plus précisément, Bayracki et ses collaborateurs ont observé une diminution d'environ un taux d'infection annuel par participant (12,4 versus 3,2) quatre fois moindre entre la période où les participants n'ont reçu aucun traitement par Ig et celle où ils ont été traités avec des IgIV [Bayrakci *et al.*, 2005]. Cette diminution du taux d'infection est également associée à une réduction d'environ dix fois du taux annuel d'hospitalisation par patient (1,16 versus 0,16) entre la période précédant l'amorce du traitement et la période d'usage des IgIV [Bayrakci *et al.*, 2005]. De plus, les résultats de l'étude de Dorna et ses collaborateurs montrent une diminution statistiquement significative de la fréquence annuelle de pneumonie par patient (0,6 versus 0,1,  $p < 0,001$ ) entre la période précédant le traitement par Ig et celle où les participants ont été traités par IgIV. Ces données comprennent une diminution du nombre de patients qui ont développé une pneumonie sévère (40 % versus 13,3 %) [Dorna *et al.*, 2016]. Il est à noter que les participants de cette étude ont reçu, en plus des IgIV, une prophylaxie antibiotique pour prévenir les infections. Dans l'étude croisée de Bernatowska, qui a comparé l'efficacité de deux doses d'IgIV (0,15 g/kg et 0,5 g/kg) à une transfusion de plasma frais, les données indiquent que le taux moyen d'IgG augmente, passant de 1,69 g/l durant un traitement de deux ans au plasma à 2,12 et 5,77 g/l après un an de traitement avec respectivement une dose d'IgIV de 0,15 g/kg et de 0,5 g/kg [Bernatowska *et al.*, 1987]. Les résultats de cette étude semblent également indiquer une réduction du nombre de jours où les participants ont présenté des symptômes cliniques d'infection, soit 284 jours avec un traitement au plasma, 218 jours avec un traitement de 0,15 g/kg d'IgIV et 108 jours avec un traitement de 0,5 g/kg d'IgIV. Une différence significative du nombre de jours où les participants ont présenté un rhume (391 versus 296), une toux (541 versus 455), une fièvre plus ou moins élevée (faible 34 versus 17; modérée 28 versus 19 ou forte 62 versus 36) ou ont été traités avec un antibiotique (115 versus 50) a été observée entre les deux traitements aux IgIV [Bernatowska *et al.*, 1987]. De plus, les résultats d'un ECRA comparant l'efficacité des IgIV à celle des IgIM semblent indiquer une diminution statistiquement significative de l'incidence mensuelle des infections aiguës (0,295 versus 0,103,  $p < 0,05$ ) entre un traitement par IgIV et celui par IgIM [Nolte *et al.*, 1979]. À la suite de cet essai clinique, 7 participants ont changé de groupe à cause soit d'une sensation d'inconfort après un traitement aux IgIV ou de complications infectieuses fréquentes avec l'administration d'IgIM. Les résultats obtenus à la suite du changement de traitement mettent en évidence une diminution statistiquement significative du taux d'infection en faveur des IgIV comparativement aux IgIM (0,104 versus 0,406,  $p < 0,05$ ) [Nolte *et al.*, 1979]. Enfin, les résultats d'une étude quasi expérimentale comparative avant-après mettent également en évidence une diminution statistiquement significative du nombre de jours

d'infection des voies respiratoires supérieures (2204 versus 1492,  $p < 0,001$ ), de bronchites (2214 versus 1806,  $p < 0,001$ ), de sinusites (1300 versus 502,  $p < 0,001$ ), de conjonctivites (334 versus 183,  $p < 0,001$ ), de pharyngites (79 versus 38,  $p < 0,001$ ) ou d'otites (225 versus 105,  $p < 0,001$ ) entre la période de traitement aux IgM et celle correspondant au traitement par IgV [Cunningham-Rundles *et al.*, 1984]. De plus, une augmentation d'environ 3,5 fois du taux moyen d'IgG a été observée chez les participants traités par IgV comparativement à ceux traités par IgM [Cunningham-Rundles *et al.*, 1984]. Une augmentation du nombre annuel d'hospitalisations pour cause de pneumonie a également été observée dans le groupe de participants traités par IgV comparativement au groupe IgM (35 versus 14). Toutefois, cette hausse semble être due à un nombre très important d'hospitalisations pour un seul participant traité par IgV [Cunningham-Rundles *et al.*, 1984].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgV pour le traitement d'un déficit immunitaire humoral est jugé de faible à modéré (voir le tableau E-1 de l'annexe E).

#### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus pour le traitement d'un déficit immunitaire humoral :
  - Les taux d'infection sont significativement plus faibles entre une période de traitement par IgV et celle sans aucun traitement par Ig ou comparativement à un traitement par IgM ou par plasma **(niveau de preuve modéré)**.
  - Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre une période de traitement par IgV et celle sans aucun traitement par Ig ou comparativement à un traitement par IgM ou par plasma pour ce qui est du nombre d'hospitalisation. Toutefois, une diminution du nombre d'hospitalisation est observée entre la période de traitement par IgV et celle sans aucun traitement par Ig ou comparativement à un traitement par IgM ou par plasma **(niveau de preuve faible)**.
  - Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre une période de traitement par IgV et celle sans aucun traitement par Ig ou comparativement à un traitement par IgM ou par plasma pour ce qui est du taux d'IgG. Toutefois, une augmentation du taux d'IgG est observée avec un traitement par IgV comparativement à un traitement par IgM ou par plasma **(niveau de preuve faible)**.



**Tableau 5 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans traitement par Ig ou à un traitement par IgIM ou par plasma pour le traitement de personnes atteintes d'un déficit immunitaire humoral**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
<b>Comparaison avant et après l'utilisation d'IgIV chez des personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée au chromosome X ou d'un déficit immunitaire commun variable ou d'un syndrome d'hyper IgM</b>									
Bayracki 2005 Turquie (1984 à 2000)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge médian</b> : 12 ans <b>Sexe</b> : 39 garçons / 7 filles  19 patients avec une agammaglobulinémie liée au chromosome X 20 patients avec un déficit immunitaire commun variable 7 patients avec un syndrome d'hyper IgM	n = 46 enfants	<b>IgIV</b> : dose moyenne d'IgIV administrée 370 mg/kg (155-600) toutes les 2 ou 3 ou 4 semaines  <b>Comparateur</b> : avant le début du traitement par IgIV	<b>Taux annuel d'infection par patient</b> :  <b>Taux annuel d'hospitalisation par patient</b> :	3,2  0,16	12,4  1,16	n.d.  n.d.	
<b>Comparaison IgIV vs IgIM chez des personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée au chromosome X ou d'un déficit immunitaire commun variable</b>									
Nolte 1979 USA	ECRA + étude croisée  1 seul site	<b>Âge</b> : entre 1 et 72 ans <b>Sexe</b> : 12 hommes  9 patients avec une agammaglobulinémie liée au chromosome X 11 patients avec un déficit immunitaire commun variable	ECRA n = 20  IgIV : 14 IgIM : 13  Étude croisée n = 7	<b>IgIV</b> : 150 mg/kg toutes les 4 semaines  <b>Comparateur</b> : IgIM 2x20ml toutes les 4 semaines	<b>ECRA</b>  <b>Incidence d'infection aigüe par mois</b> :  <b>Étude croisée</b>  <b>Incidence d'infection aigüe par mois</b> :	0,103  0,104	0,295  0,406	p < 0,05  p < 0,05	
<b>Comparaison IgIV vs plasma chez des personnes atteintes d'une immunodéficience humorale (agammaglobulinémie liée au chromosome X ou autosomique récessive, déficit immunitaire commun variable et déficit spécifique en anticorps)</b>									
Bernatowska 1987 Pologne	Étude croisée non randomisée	<b>Âge</b> : entre 2 et 16 ans <b>Sexe</b> : 10 garçons / 2 filles  6 enfants avec une agammaglobulinémie liée au chromosome X ou autosomique récessive 2 enfants avec un déficit immunitaire commun variable 4 enfants avec un déficit spécifique en anticorps	n = 12  IgIV 500 mg/kg : 12  IgIV 150 mg/kg : 12  Comparateur : 8	<b>IgIV</b> : 150 puis 500 mg/kg par mois pendant 1 an ou inversement  <b>Comparateur</b> : plasma frais	<b>Taux moyen IgG (mg/dl)</b> :  <b>Nombre de jours avec une infection</b> : Voies respiratoires supérieures Sinusite Bronchite Pneumonie Conjonctivite Otite Diarrhée Infection urinaire	Après 1 an IgIV 150mg/kg 212 (68-425)  28 10 20 11 11 113 0 0 0 4	Après 1 an IgIV 500mg/kg 577 (315-810)  17 0 8 6 8 60 4 0 0 3	Après 2 ans de traitement avec plasma 169 (62-435)  28 37 16 26 0 99 9 0 0 0	n.d.  n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						IgIV		Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Infection de la peau Autres infections				
					Nombre total de jours avec des symptômes cliniques d'infection :	218	108	284	n.d.
					Nombre de jours avec un rhume par 1000 jours d'observation :	391	296		n.d.
					Nombre de jours avec une toux par 1000 jours d'observation :	541	455		n.d.
					Nombre de jours avec des antibiotiques par 1000 jours d'observation :	115	50		n.d.
					Nombre de jours avec une température entre 37 et 37,8°C par 1000 jours d'observation :	34	17		n.d.
					Nombre de jours avec une température ≥37,8°C par 1000 jours d'observation :	28	19		n.d.
					Nombre total de jours avec une forte fièvre par 1000 jours d'observation :	62	36		n.d.
<b>Comparaison IgIV vs IgIM chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire</b>									
Cunningham 1984 USA	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  2 sites	<b>Âge</b> : entre 8 et 68 ans <b>Sexe</b> : 11 hommes / 10 femmes  1 patient avec une agammaglobulinémie liée au chromosome X 19 patients avec un déficit immunitaire commun variable 1 patient avec un thymome et une agammaglobulinémie	n = 21	<b>IgIV</b> : 300mg/kg toutes les 3 semaines  <b>Comparateur</b> : IgIM 40-60 mg/kg toutes les 2 à 3 semaines	<b>Nombre de jour d'hospitalisation pour une pneumonie par an</b> :  <b>Nombre de jours de maladie par an</b> : Infection des voies respiratoires supérieures Bronchite Sinusite Maladie gastro-intestinale Conjonctivite Pneumonie Pharyngite Otite	IgIV  35  1492 1806 502 242 183 88 38 105	IgIM  14  2204 2214 1300 252 334 87 79 225	  n.d.  p < 0,001 p < 0,001 p < 0,001 n.d. p < 0,001 n.d. p < 0,001	

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Maladie dentaire Infection urinaire Infection de la peau  Taux moyen d'IgG (mg/dl) :	0 31 30  859	44 30 50  505	p < 0,001  n.d.  n.d.
Comparaison avant et après l'utilisation d'IgIV chez des personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée au chromosome X ou d'un déficit immunitaire commun variable ou d'un syndrome d'hyper IgM								
Dorna 2016 Brésil (2005-2010)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 site	<u>Âge médian lors de la dernière évaluation</u> : 16,7 ans (4,6-23,4 ans) <u>Sexe</u> : 21 hommes / 9 femmes  14 patients avec une agammaglobulinémie liée au chromosome X 9 patients avec un déficit immunitaire commun variable 7 patients avec un syndrome hyper IgM	n = 30	<b>IgIV</b> : dose variable pour permettre le maintien d'un taux IgG à 600 mg/dl ou plus et associées à un traitement d'antibioprophylaxie  <b>Comparateur</b> : avant le début du traitement par IgIV	<b>Fréquence médiane de pneumonie par patient et par an</b> :  <b>Nombre de patients ayant développé une pneumonie sévère</b> :	0,1  4/30 (13,3%)	0,6  12/30 (40%)	p < 0,001  n.d.

## Hypogammaglobulinémie

### 2.2.1.3.1. Agammaglobulinémies génétiquement caractérisées ou non

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 5 études quasi expérimentales comparatives avant-après qui ont évalué l'efficacité d'un traitement prophylactique par des IgIV entre la période précédant l'administration du traitement et celle suivant l'administration des Ig [Bryan *et al.*, 2016; Aghamohammadi *et al.*, 2008; Aghamohammadi *et al.*, 2004; Moin *et al.*, 2004; Quartier *et al.*, 1999] et une étude de cohorte qui a comparé l'efficacité d'un traitement prophylactique par IgIV ou IgIM à aucun traitement de remplacement par Ig [Liese *et al.*, 1992], dans une population de personnes atteintes d'agammaglobulinémie. Étant donné la nature de la comparaison entre les traitements, aucune des études primaires retenues n'a inclus un placebo dans le groupe de comparaison ou n'a été conduite en double insu. Les IgIV étaient administrées toutes les 3 à 4 semaines à des doses variant entre 0,2 g/kg à 0,6 g/kg. [Aghamohammadi *et al.*, 2008; Aghamohammadi *et al.*, 2004; Quartier *et al.*, 1999; Liese *et al.*, 1992]. Toutefois, 2 études ne précisent pas la dose d'IgIV administrée ni la période de renouvellement du traitement [Bryan *et al.*, 2016; Moin *et al.*, 2004]. Dans l'étude de Bryan et ses collaborateurs, les auteurs indiquent que les participants ont reçu des IgIV ou des IgSC sans précision supplémentaire concernant la posologie [Bryan *et al.*, 2016]. Ces 6 études ont analysé un total de 166 participants atteints d'agammaglobulinémie liée au chromosome X [Bryan *et al.*, 2016; Aghamohammadi *et al.*, 2008; Aghamohammadi *et al.*, 2004; Moin *et al.*, 2004; Quartier *et al.*, 1999; Liese *et al.*, 1992] et une participante atteinte d'une agammaglobulinémie autosomique récessive [Bryan *et al.*, 2016].

Les résultats des études indiquent globalement une diminution du nombre d'infections durant la période d'usage des IgIV comparativement à celle sans aucun traitement par Ig [Moin *et al.*, 2004]. Dans les deux études d'Aghamohammadi et ses collaborateurs, une différence statistiquement significative du nombre annuel moyen d'otites par participant (0,74 versus 0,12,  $p = 0,002$ ), de sinusites (1,0 versus 0,27,  $p = 0,012$ ) et de l'incidence des pneumonies (0,82 versus 0,12,  $p = 0,006$ ) a été observée en faveur des IgIV comparativement à une période sans aucun traitement par Ig [Aghamohammadi *et al.*, 2008; Aghamohammadi *et al.*, 2004]. Les résultats de l'étude de Bryan et ses collaborateurs indiquent que le taux d'infection annuel par enfant diminue de 2,9 à 0,74 après le début du traitement par IgIV ou par IgSC [Bryan *et al.*, 2016]. Toutefois, les auteurs précisent que la proportion d'infections sinopulmonaires et des muqueuses tend à augmenter chez les enfants (36 à 50 %; 36 à 66 %) comme chez les adultes (43 à 51 %; 51 à 81 %) après le début du traitement par immunoglobulines. En outre, les résultats de l'étude de Quartier et ses collaborateurs mettent en évidence une diminution de l'incidence globale d'infections par participant et par an (0,510 à 0,083) et d'infections non bactériennes (0,112 à 0,02) entre une période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV [Quartier *et al.*, 1999]. Cette différence en faveur des IgIV est d'ailleurs statistiquement significative au niveau de l'incidence globale d'infections bactériennes aiguës par participant et par an (0,40 à 0,06,  $p < 0,001$ ) comparativement à

une période sans aucun traitement par Ig. Dans l'étude de cohorte de Liese et ses collaborateurs, une diminution du nombre moyen de jours d'hospitalisation par an a été trouvée entre le groupe de participants traité par une faible dose d'IgIV (0,2 g/kg toutes les 3 semaines;  $11,6 \pm 20,1$  jours) et celui traité par une forte dose d'IgIV (0,36-0,6 g/kg toutes les 3 semaines;  $0,6 \pm 1,9$  jours,  $p = 0,005$ ) [Liese *et al.*, 1992].

En ce qui concerne les hospitalisations dues à une infection, les résultats des études mettent en évidence une diminution statistiquement significativement du nombre d'hospitalisations ( $p = 0,016$ ) ou de l'incidence des hospitalisations ( $p < 0,001$ ) après l'administration d'un traitement par IgIV comparativement à une période sans aucun traitement par Ig [Aghamohammadi *et al.*, 2004; Moin *et al.*, 2004]. Les résultats des études d'Aghamohammadi indiquent que le taux sérique d'IgG augmente de manière statistiquement significative, jusqu'à atteindre une valeur supérieure ou égale à 5 g/l, entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) [Aghamohammadi *et al.*, 2008; Aghamohammadi *et al.*, 2004]. Cette différence est d'ailleurs plus marquée lors de l'administration d'une dose plus élevée d'IgIV (0,36-0,6 g/kg toutes les 3 semaines) comparativement à une dose plus faible d'IgIV (0,2 g/kg toutes les 3 semaines) ( $p = 0,0001$ ) [Liese *et al.*, 1992].

L'ensemble des résultats tirés des 6 études montrent l'efficacité des IgIV comme traitement de prévention des infections chez les personnes atteintes d'une agammaglobulinémie liée à l'X comparativement à aucun traitement par Ig. Seule l'étude de Bryan présente le cas d'une personne atteinte d'une agammaglobulinémie autosomique récessive dont les données ne sont toutefois pas suffisantes pour déterminer l'efficacité des IgIV dans le traitement de cette pathologie [Bryan *et al.*, 2016].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de l'agammaglobulinémie liée à l'X est jugé de faible à modéré (voir le tableau E-2 de l'annexe E).

### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus pour le traitement des agammglobulinémies génétiquement caractérisées ou non :
  - Le taux d'IgG est significativement plus élevé durant la période de traitement par IgIV comparativement à celle sans aucun traitement par Ig (**niveau de preuve modéré**).
  - Le taux d'IgG est significativement plus élevé avec un traitement par IgIV comparativement à un traitement par IgIM, proportionnellement à la dose d'IgIV administrée (**niveau de preuve faible**).
  - L'incidence des infections (**niveau de preuve modéré**) et l'incidence des hospitalisations dues à une infection (**niveau de preuve faible**) sont significativement moins élevées durant la période de traitement par IgIV comparativement à celle sans traitement par Ig.
  - Le nombre de jours d'hospitalisation est significativement moins élevé avec un traitement par IgIV comparativement à un traitement par IgIM, particulièrement avec la dose d'IgIV la plus élevée (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 6 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans traitement par Ig ou à un traitement par IgM pour le traitement de personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée au chromosome X ou d'agammaglobulinémie autosomique récessive**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison avant et après l'utilisation d'IgIV chez des personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée au chromosome X ou d'un déficit immunitaire commun variable ou d'un syndrome d'hyper IgM</b>								
Aghamohammadi 2008 Iran (1980-2004)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après 1 seul site	<b>Âge:</b> 2-56 ans <b>Sexe :</b> 76 hommes / 33 femmes <b>36 patients avec une agammaglobulinémie liée au chromosome X (ALX)</b> 64 patients avec un déficit immunitaire commun variable (DICV) 9 patients avec un syndrome d'hyper IgM (HIgM)	n = 109	<b>IgIV :</b> 400-500 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV	<b>Taux moyen d'IgG (mg/dl) :</b> Total Déficit immunitaire commun variable <b>Agammaglobulinémie</b> Syndrome d'hyper IgM <b>Nombre moyen d'otites par an et par patient :</b> Total Déficit immunitaire commun variable <b>Agammaglobulinémie</b> Syndrome d'hyper IgM <b>Nombre moyen de sinusites par an et par patient :</b> Total Déficit immunitaire commun variable <b>Agammaglobulinémie</b> Syndrome d'hyper IgM	545,9 ±345,1 552,2 <b>512,9</b> 669 0,14 (0-4) 0,12 (0-4) <b>0,12 (0-2)</b> 0,81 (0,2-1) 0,47 (0-6) 0,67 (0-6) <b>0,27 (0-4)</b> 0,75 (0,2-1)	178,4±167,9 195,1 <b>164,2</b> 112 0,86 (0-36) 0,73 (0-10) <b>1,0 (0-6,7)</b> 2,2 (0,86-5) 1 (0-36) 1,0 (0-30) <b>1,0 (0-6)</b> 1,1 (0-6,7)	p < 0,001 p < 0,001 <b>p &lt; 0,001</b> p = 0,089 p < 0,001 p = 0,004 <b>p = 0,002</b> p = 0,043 p < 0,001 p = 0,018 <b>p = 0,012</b> p = 0,075
<b>Comparaison avant et après l'utilisation d'IgIV chez des personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée au chromosome X ou autosomique récessive</b>								
Bryan 2016 Royaume-Uni (Durée de l'étude non indiquée)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après Multi-site	<b>Âge médian :</b> 26 (5-46) ans 9 adultes 6 enfants <b>Sexe :</b> 14 hommes / 1 femme	n = 15 IgIV : 7 IgSC : 8	<b>IgIV ou IgSC :</b> aucune précision sur le traitement <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV	<b>Taux d'infection par an et par patients :</b> Chez les enfants <b>Pourcentage total d'infection des muqueuses :</b> Chez les enfants Chez les adultes <b>Pourcentage total d'infection sinopulmonaire :</b> Chez les enfants Chez les adultes	0,74 66 % 81 % 50 % 51 %	2,9 36 % 59 % 36 % 43 %	n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.





Comparaison avant et après l'utilisation d'IgIV chez des enfants atteints d'agammaglobulinémie liée au chromosome X								
Aghamohammadi 2004 Iran (1984-2004)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge moyen :</b> 11,5 ± 5,4 ans  <b>Sexe :</b> 23 garçons	n = 23	<b>IgIV :</b> dose 300-400 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines  <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV	<b>Pourcentage de cas de pneumonie :</b>	47,8 %	82,6 %	p = 0,021
					<b>Incidence des pneumonies :</b>	0,12	0,82	p = 0,006
					<b>Incidence des hospitalisations dues à une pneumonie, par patient et par an :</b>	0,05	0,58	p = 0,08
					<b>Pourcentage d'hospitalisations dues à une pneumonie :</b>	26,1 %	56,5 %	p = 0,016
					<b>Taux d'IgG (mg/dl) :</b>	552,4 ± 199,1	66,2 ± 63,9	p < 0,001

#### 2.2.1.3.2. Déficits immunitaires communs variables génétiquement caractérisés ou non

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir au total 8 études quasi expérimentales comparatives avant-après qui ont évalué l'efficacité d'un traitement par IgIV de prévention contre les infections entre la période précédant l'administration du traitement et celle suivant le traitement [Baris *et al.*, 2011; Salehzadeh *et al.*, 2010; Aghamohammadi *et al.*, 2008; Quinti *et al.*, 2007; Pourpak *et al.*, 2006; Favre *et al.*, 2005; De Gracia *et al.*, 2004; Busse *et al.*, 2002] ainsi qu'une étude quasi expérimentale comparative avant-après qui a comparé l'efficacité des IgIV par rapport au taux d'IgG sérique entre une période sans aucun traitement par Ig et deux doses différentes d'IgIV [White *et al.*, 1987], dans une population de personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable. Étant donné la nature de la comparaison entre les traitements, aucune des études primaires retenues n'a inclus un placebo dans le groupe de comparaison ou n'a été conduite en double insu. Les IgIV étaient administrées toutes les 3 à 4 semaines à des doses variant entre 0,1 à 0,6 g/kg [Baris *et al.*, 2011; Salehzadeh *et al.*, 2010; Quinti *et al.*, 2007; Pourpak *et al.*, 2006; Favre *et al.*, 2005; De Gracia *et al.*, 2004; Busse *et al.*, 2002; White *et al.*, 1987]. Ces 9 études comprenant en général de petits groupes de participants ont analysé au total 457 personnes. Seulement 2 de ces études comportaient un nombre de participant supérieur à 50, soit 224 personnes pour l'étude de Quinti [2007] et 64 pour l'étude d'Aghamohammadi [2008].

En ce qui concerne la prévention des infections, les résultats des études de Favre et de De Gracia mettent en évidence une diminution statistiquement significative des infections, toutes causes confondues ( $p = 0,002$  pour une faible dose d'IgIV de 200 mg/kg et  $p = 0,0006$  pour une dose plus élevée d'Ig de 400 mg/kg) [Favre *et al.*, 2005] qu'elles soient sévères ( $p = 0,2$  pour une faible dose d'IgIV et  $p = 0,002$  pour une forte dose d'IgIV;  $p = 0,001$ ) [Favre *et al.*, 2005; De Gracia *et al.*, 2004] ou modérées ( $p = 0,01$ ) [De Gracia *et al.*, 2004] entre une période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV. Plus précisément, les résultats de ces études mettent en évidence une diminution significative du nombre des infections qui touchent les voies respiratoires de manière globale ( $p = 0,0001$ ;  $p = 0,023$  pour une faible dose d'IgIV et  $p = 0,0006$  pour une forte dose d'IgIV) [Baris *et al.*, 2011; Favre *et al.*, 2005] ou isolément les voies supérieures ( $p = 0,0001$ ) et inférieures ( $p = 0,001$ ) [Baris *et al.*, 2011] entre la période précédant le début du traitement par Ig et celle suivant le traitement par IgIV. Dans l'étude de Favre et ses collaborateurs, les auteurs ont observé que le nombre des infections des voies respiratoires supérieures était trois fois moindre entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV qui comprenait soit une dose d'IgIV de 0,2 g/kg ou une dose d'IgIV de 0,4 g/kg, sans que soit notée une amélioration additionnelle avec la dose plus élevée (sans Ig versus une dose d'IgIV de 0,2 g/kg versus une dose d'IgIV de 0,4 g/kg;  $p = 0,2$ ). Par ailleurs, les résultats de l'étude de Quinti et ses collaborateurs mettent en évidence aucune différence statistiquement significative quant au pourcentage de personnes qui ont développé une infection aiguë ou chronique, ou aucune infection, entre la période précédant le début du traitement par IgIV et celle du traitement par IgIV [Quinti *et al.*, 2007]. Néanmoins, les résultats de cette étude mettent également en évidence une diminution statistiquement significative de

pourcentage de personnes affectées par une pneumonie aiguë (49 % versus 35,7 %,  $p < 0,001$ ) ou une otite (39 % versus 25,5 %,  $p < 0,001$ ) entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV. *A contrario*, les résultats mettent également en évidence une augmentation du pourcentage de personnes avec une sinusite chronique (36 % versus 54 %) ou une maladie chronique des poumons (34,2 % versus 46,4 %) entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV [Quinti *et al.*, 2007]. De manière similaire, les résultats de Favre et ses collaborateurs indiquent que le nombre global des infections (sans traitement versus 0,2 g/kg,  $p = 0,002$ ; sans traitement versus 0,4 g/kg,  $p = 0,0006$ ) et du nombre d'infections des voies respiratoires supérieures et inférieures (sans traitement versus 0,2 g/kg,  $p = 0,0023$ ; sans traitement versus 0,4 g/kg,  $p = 0,0006$ ) diminuent de manière statistiquement significative, alors que cette différence n'est pas retrouvée significative pour le nombre d'infections autres que celles des voies respiratoires entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV [Favre *et al.*, 2005]. De plus, le nombre d'infections uniquement des voies respiratoires supérieures est environ trois fois moindre entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV quelle que soit la dose d'IgIV administrée, sans être toutefois statistiquement significatif (sans traitement versus 0,2 g/kg versus 0,4 g/kg,  $p = 0,2$ ) [Favre *et al.*, 2005]. En ce qui concerne le nombre d'infections sévères, les résultats mettent en évidence une différence statistiquement significative avec le traitement de 0,4 g/kg d'IgIV ( $p = 0,002$ ) comparativement à aucun traitement par Ig, mais cette différence n'est pas retrouvée significative avec le traitement de 0,2 g/kg d'IgIV ( $p = 0,2$ ) [Favre *et al.*, 2005]. En plus de l'étude de Quinti, les résultats de quatre autres études indiquent également le nombre d'épisodes ou de l'incidence des pneumonies chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable diminue de manière statistiquement significative entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,0017$ ;  $p < 0,001$ ) [Salehzadeh *et al.*, 2010; Quinti *et al.*, 2007; Pourpak *et al.*, 2006; Busse *et al.*, 2002]. Dans l'étude de Busse et ses collaborateurs, il est à noter que certaines personnes ont reçu auparavant un traitement d'IgIV ou d'IgIM, sans précision sur le dosage administré. Enfin, les résultats de l'étude de Baris et ses collaborateurs ne mettent en évidence aucune différence significative du nombre annuel de cas de diarrhées entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV [Baris *et al.*, 2011], alors que les résultats de l'étude de Salehzadeh et ses collaborateurs montrent au contraire une diminution statistiquement significative du nombre de cas de diarrhées ( $p = 0,004$ ) et de diarrhées récurrentes ( $p = 0,001$ ) [Salehzadeh *et al.*, 2010] entre ces deux périodes. Dans l'étude de Salehzadeh, les résultats mettent également en évidence une diminution statistiquement significative du nombre d'otites ( $p = 0,002$ ) et de sinusites récurrentes ( $p = 0,048$ ) entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV, toutefois cette différence n'est plus retrouvée significative pour les formes modérées de ces deux infections [Salehzadeh *et al.*, 2010]. De plus les résultats de l'étude d'Aghamohammadi indiquent également que le nombre moyen d'otites ( $p = 0,004$ ) et de sinusites ( $p = 0,018$ ) diminue de manière statistiquement significative entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV

[Aghamohammadi *et al.*, 2008]. En ce qui concerne les hospitalisations, les résultats de trois études mettent en évidence une diminution statistiquement significative du nombre moyen des hospitalisations ( $p = 0,0001$ ) [Baris *et al.*, 2011] et de l'incidence annuelle des admissions à l'hôpital en raison d'une pneumonie ( $p = 0,0025$ ) [Pourpak *et al.*, 2006] ou d'une infection sévère ( $p = 0,008$ ) [Salehzadeh *et al.*, 2010] entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV. Dans l'étude de Baris et ses collaborateurs, les auteurs précisent que la durée moyenne de l'hospitalisation est statistiquement d'environ trois fois moindre ( $p = 0,04$ ) entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV, et que le nombre moyen de traitements par antibiotique est également divisé par 3 ( $p = 0,0001$ ) [Baris *et al.*, 2011].

Les résultats des études retenues semblent montrer globalement une augmentation du taux moyen d'IgG dans le sérum des patients entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV [Baris *et al.*, 2011; Quinti *et al.*, 2007]; la différence est retrouvée statistiquement significative dans 6 études ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$ ;  $p = 0,0012$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,01$ ) [Salehzadeh *et al.*, 2010; Aghamohammadi *et al.*, 2008; Pourpak *et al.*, 2006; Favre *et al.*, 2005; De Gracia *et al.*, 2004; White *et al.*, 1987]. Plus précisément, les résultats de l'étude de De Gracia et ses collaborateurs indiquent que les taux moyens d'IgG global, d'IgG1 et d'IgG2 augmentent de manière statistiquement significative entre la 3<sup>e</sup> semaine après le début du traitement aux IgIV et 2 ans de traitement continu (IgG,  $p < 0,0001$ ; IgG1,  $p < 0,0001$ ; IgG2,  $p < 0,0001$ ) [De Gracia *et al.*, 2004]. Par ailleurs, les résultats de 3 études montrent que les taux moyens d'IgA et d'IgM varient peu entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV [Salehzadeh *et al.*, 2010; Quinti *et al.*, 2007; Pourpak *et al.*, 2006].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement d'un déficit immunitaire commun variable est jugé de faible à modéré (voir le tableau E-3 de l'annexe E).

#### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus pour le traitement des déficits immunitaires communs variables :
  - Le taux sérique d'IgG est significativement plus élevé durant la période de traitement par IgIV comparativement à une période sans aucun traitement par Ig (**niveau de preuve modéré**).
  - Le nombre d'infections, le nombre de pneumonies (**niveau de preuve modéré**) et le nombre d'hospitalisation en raison d'une infection ou d'une pneumonie (**niveau de preuve faible**) sont significativement moins élevés durant la période de traitement par IgIV comparativement à une période sans aucun traitement par Ig.

**Tableau 7 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période avant le début du traitement pour le traitement de personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des enfants atteints d'un déficit immunitaire commun variable</b>								
Baris 2011 Turquie  (1994-2009)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge médian</b> : 11,8 ans  <b>Sexe</b> : 22 garçons / 7 filles	n = 29	<b>IgIV</b> : 500mg/kg toutes les 3 semaines  <b>Comparateur</b> : avant le début du traitement par IgIV	<b>Taux d'IgG dans le sérum (mg/dl) :</b>	891,4 (132,1)	416,1 (195,5)	n.d.
					<b>Nombre moyen d'infections respiratoires par an et par patient :</b>	2,5	10,2	p = 0,0001
					<b>Nombre moyen d'infections des voies respiratoires supérieures par an et par patient :</b>	2,04	8,87	p = 0,0001
					<b>Nombre moyen d'infections des voies respiratoires inférieures par an et par patient :</b>	0,50	2,23	p = 0,001
					<b>Nombre de cas de diarrhée par patient et par an :</b>	0,38	0,62	p > 0,5
					<b>Nombre moyen d'hospitalisations dues à une infection par an et par patient :</b>	0,21	1,36	p = 0,0001
					<b>Durée moyenne du séjour à l'hôpital (jours) :</b>	6,33	16,35	p = 0,04
				<b>Nombre moyen de traitements antibiotiques par patient et par an :</b>	2,50	8,27	p = 0,0001	
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable</b>								
Busse 2002 USA	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge médian</b> : 42 ± 16,3 ans (patients âgés de 10 à 78 ans)  <b>Sexe</b> : 20 hommes / 30 femmes	n = 50	<b>IgIV</b> : 300-400 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines  <b>Comparateur</b> : certains patients n'étaient pas préalablement traités par Ig, d'autres avaient commencé un traitement par IgIV ou IgIM sans précision sur le dosage	<b>Pour les patients qui ont développé des pneumonies avant IVIg (n = 31)</b>  <b>Nombre d'épisodes de pneumonie par patient qui présente un nombre dénombrable d'épisode de pneumonie avant l'administration d'IgIV :</b>	0,23	1,9	p < 0,001
				<b>Nombre de patients qui ont</b>			p < 0,001	



Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
					<b>Médiane du nombre d'infections des voies respiratoires supérieures par patient et par an :</b>	0,53	0,4	1,56	mg/kg p = 0,0006 200mg/kg vs 400 mg/kg p = 0,001
					<b>Médiane du nombre d'infections autres que celles des voies respiratoires par patient et par an :</b> (infection du système gastro-intestinal, génital, ou urinaire, conjonctivite, arthrite infectieuse et infection de la peau)	0,61	0,48	0,56	sans traitement vs 200 mg/kg vs 400 mg/kg p = 0,2
					<b>Médiane du nombre d'infections sévères par patient et par an :</b>	1,6	0,17	2,67	sans traitement vs 200 mg/kg vs 400 mg/kg p = 0,6
					<b>Médiane du taux d'IgG (g/l) :</b>	4,28	6,48	1,10	sans traitement vs 200 mg/kg p = 0,2 sans traitement vs 400 mg/kg p = 0,002 200mg/kg vs 400 mg/kg p = 0,03
									sans traitement vs 200 mg/kg p = 0,0012 200mg/kg vs 400 mg/kg p = 0,008
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des enfants atteints d'un déficit immunitaire commun variable</b>									
Pourpak 2006 Iran	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge médian :</b> 12,4 ± 5,6 ans  <b>Sexe :</b> 14 garçons / 12 filles	n = 26	<b>IgIV:</b> 400 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines  <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV	<b>Incidence des admissions à l'hôpital en raison d'une pneumonie par an :</b>  <b>Fréquence moyenne des admissions à l'hôpital par an :</b>  <b>Incidence des pneumonies par an :</b>	46 %  0,7  34,6 %	88,5 %  3,4  80,5 %	p = 0,0025  p < 0,0005  p = 0,0017	

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					<b>Taux d'IgG (mg/dl) :</b> <b>Taux d'IgA (mg/dl) :</b> <b>Taux d'IgM (mg/dl) :</b> <b>Nombre de patients qui ont développé au moins une pneumonie :</b>	616,37 ± 287,38 (après 3 mois de traitement) 27,20 ± 3,75 71,63 ± 18,53 9/26	214,86 ± 165,73 17,14 ± 3,75 36,54 ± 9,56 21/26	p = 0,001 p = 0,31 p = 0,17 p < 0,005
<b>Comparaison avant et après l'administration IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable</b>								
Quinti 2007 Italie (1999-2005)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après 26 sites	<b>Âge médian :</b> 26,6 ans (entre 2 et 73 ans) <b>Sexe :</b> 111 hommes / 113 femmes	n = 224	<b>IgIV :</b> 400 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV	<b>Nombre de patients avec une infection aiguë et/ou chronique :</b> <b>Pourcentage de patients sans infection :</b> <b>Pourcentage de patients avec une pneumonie aiguë :</b> <b>Pourcentage de patients avec une otite :</b> <b>Pourcentage de patients avec une sinusite chronique :</b> <b>Pourcentage de patients avec une maladie pulmonaire chronique :</b> <b>Taux moyen d'IgG dans le sérum (mg/dl) :</b> <b>Taux moyen d'IgA dans le sérum (mg/dl) :</b> <b>Taux moyen d'IgM dans le sérum (mg/dl) :</b>	194 86,6 % 35,7 % 25,5 % 54 % 46,4 % 579,49 17,2 29,76	196 87,5 % 49,0 % 39 % 36 % 34,2 % 258,12 27,56 40,06	n.d. n.d. p < 0,001 p < 0,001 n.d. n.d. n.d. n.d.
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable</b>								



Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Salehzadeh 2010 Iran	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge médian :</b> 19,49±12,60 ans (entre 5 et 49 ans)  <b>Sexe :</b> 17 hommes / 7 femmes	n = 24	<b>IgIV:</b> 300-600mg/kg toutes les 3 à 4 semaines  <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV	<b>Concentration moyenne d'IgG dans le sérum (mg/dl) :</b>	455,29 ± 200,23	272,91 ± 185,58	p < 0,001	
					<b>Médiane de la concentration d'IgM dans le sérum (mg/dl) :</b>	23,5	28,5	p = 0,653	
					<b>Médiane de la concentration d'IgA dans le sérum (mg/dl) :</b>	5	5,5	p = 0,196	
					<b>Incidence du nombre d'admissions à l'hôpital en raison d'une infection sévère par patient et par an :</b>	0,125	1,21	p = 0,008	
					<b>Pourcentage d'otites moyennes :</b>	37,50 %	58,3 %	p = 0,240	
					<b>Pourcentage d'otites moyennes récurrentes :</b>	4,17 %	45,8 %	p = 0,002	
					<b>Pourcentage de sinusites :</b>	45,80 %	70,8 %	p = 0,140	
					<b>Pourcentage de sinusites récurrentes :</b>	4,17 %	25 %	p = 0,048	
					<b>Pourcentage de pneumonies :</b>	25 %	87,5 %	p < 0,001	
					<b>Pourcentage de pneumonies récurrentes :</b>	4,17 %	41,7 %	p = 0,006	
<b>Pourcentage de cas de diarrhée :</b>	29,20 %	83,3 %	p = 0,004						
<b>Pourcentage de cas de diarrhée récurrente :</b>	4,17 %	50 %	p = 0,001						
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable</b>									
White 1987 USA	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge :</b> 16 à 66 ans  <b>Sexe :</b> 17 hommes / 7 femmes	n = 9	<b>IgIV:</b> 100 à 200 mg/kg par mois la 1 <sup>re</sup> année puis 300 à 400 mg/kg par mois la deuxième année  <b>Comparateur :</b> avant le début du	<b>Taux moyen d'IgG (mg/dl) après 6 mois de traitement aux Ig :</b>	100-200mg/kg  410 ± 118	300-400 mg/kg  619 ± 88	263 ± 138	Faible dose vs sans traitement p < 0,01 Forte dose vs faible dose p < 0,01

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				traitement par IgIV Les patients qui ont reçu un traitement par IgM ou IgV ont arrêté leur traitement pendant une période de 3 mois pour IgM (2 patients) et 6 semaines pour IgIV (2 patients).				
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable</b>								
Aghamohammadi 2008 Iran (1980-2004)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge:</b> 2-56 ans  <b>Sexe :</b> 76 hommes / 33 femmes  36 patients avec une agammaglobulinémie liée au chromosome X (ALX) <b>64 patients avec un déficit immunitaire commun variable (DICV)</b> 9 patients avec un syndrome d'hyper IgM (HlgM)	n = 109	<b>IgIV:</b> 400-500 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines  <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV	<b>Taux moyen d'IgG (mg/dl) :</b> Total <b>Déficit immunitaire commun variable</b> Agammaglobulinémie Syndrome d'hyper IgM  <b>Nombre moyen d'otites par an et par patient :</b> Total <b>Déficit immunitaire commun variable</b> Agammaglobulinémie Syndrome d'hyper IgM  <b>Nombre moyen de sinusites par an et par patient :</b> Total <b>Déficit immunitaire commun variable</b> Agammaglobulinémie Syndrome d'hyper IgM	545,9 ±345,1 <b>552,2</b> 512,9 669  0,14 (0-4) <b>0,12 (0-4)</b> 0,12 (0-2) 0,81 (0,2-1)  0,47 (0-6) <b>0,67 (0-6)</b> 0,27 (0-4) 0,75 (0,2-1)	178,4±167,9 <b>195,1</b> 164,2 112  0,86 (0-36) <b>0,73 (0-10)</b> 1,0 (0-6,7) 2,2 (0,86-5)  1 (0-36) <b>1,0 (0-30)</b> 1,0 (0-6) 1,1 (0-6,7)	p < 0,001 <b>p &lt; 0,001</b> p < 0,001 p = 0,089  p < 0,001 <b>p = 0,004</b> p = 0,002 p = 0,043  p < 0,001 <b>p = 0,018</b> p = 0,012 p = 0,075

## Autres déficits en anticorps

### 2.2.1.3.3. Syndrome d'hyper IgM

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une étude quasi expérimentale comparative avant-après qui a évalué l'efficacité d'un traitement par IgIV à partir du taux moyen d'IgG sérique et du nombre annuel moyen d'infections entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV [Aghamohammadi *et al.*, 2008]. L'étude incluait des personnes atteintes de différents types de déficits immunitaires primaires, dont 9 patients atteints d'un syndrome d'hyper IgM. Les IgIV étaient administrées toutes les 3 à 4 semaines à une dose variant entre 0,4 g/kg à 0,5 g/kg [Aghamohammadi *et al.*, 2008]. Les résultats de l'étude mettent en évidence une augmentation du taux moyen d'IgG sérique, non significative, en faveur des IgIV comparativement à aucun traitement par Ig, qui est passé de 1,12 g/l à 6,69 g/l ( $p = 0,089$ ). Durant la même période, le nombre annuel moyen d'otites (2,2 épisodes (avant) versus 0,81 épisode (après),  $p = 0,043$ ) a diminué de manière statistiquement significative, tandis que le nombre annuel moyen de sinusites tendait à diminuer sans que la diminution ne soit statistiquement significative (1,1 épisode (avant) versus 0,75 épisode (après),  $p = 0,075$ ) [Aghamohammadi *et al.*, 2008].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement du syndrome d'hyper IgM est jugé faible (voir le tableau E-4 de l'annexe E).

#### En résumé...

- ✓ Selon le document retenu pour le traitement d'un syndrome d'hyper IgM :
  - Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV pour ce qui est du taux moyen d'IgG sérique. Toutefois une augmentation du taux moyen d'IgG est observée durant la période de traitement par IgIV comparativement à une période sans traitement par Ig (**niveau de preuve faible**).
  - Le nombre annuel moyen d'otites est significativement moins élevé durant la période de traitement par IgIV comparativement à la période sans traitement par Ig (**niveau de preuve faible**).
  - Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre le traitement par IgIV et une période sans traitement par Ig pour ce qui est du nombre annuel moyen de sinusites. Toutefois, une diminution du nombre annuel moyen de sinusites est observée durant la période de traitement par IgIV comparativement à une période sans traitement par Ig (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 8 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans Ig pour le traitement d'un syndrome d'hyper IgM**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des personnes atteintes d'un syndrome d'hyper IgM</b>								
Aghamohammadi 2008 Iran (1980-2004)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge :</b> 2-56 ans <b>Sexe :</b> 76 hommes / 33 femmes  36 patients avec une agammaglobulinémie liée au chromosome X (ALX) 64 patients avec un déficit immunitaire commun variable (DICV) <b>9 patients avec un syndrome d'hyper IgM (HlgM)</b>	n = 109	<b>IgIV:</b> 400-500 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines  <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV	<b>Taux moyen d'IgG (mg/dl) :</b> Total Déficit immunitaire commun variable Agammaglobulinémie <b>Syndrome d'hyper IgM</b>  <b>Nombre moyen d'otites par an et par patient :</b> Total Déficit immunitaire commun variable Agammaglobulinémie <b>Syndrome d'hyper IgM</b>  <b>Nombre moyen de sinusites par an et par patient :</b> Total Déficit immunitaire commun variable Agammaglobulinémie <b>Syndrome d'hyper IgM</b>	545,9 ± 345,1 552,2  512,9 <b>669</b>  0,14 (0-4) 0,12 (0-4) 0,12 (0-2) <b>0,81 (0,2-1)</b>  0,47 (0-6) 0,67 (0-6) 0,27 (0-4) <b>0,75 (0,2-1)</b>	178,4± F167,9 195,1  164,2 <b>112</b>  0,86 (0-36) 0,73 (0-10) 1,0 (0-6,7) <b>2,2 (0,86-5)</b>  1 (0-36) 1,0 (0-30) 1,0 (0-6) <b>1,1 (0-6,7)</b>	p < 0,001 p < 0,001  p < 0,001 <b>p = 0,089</b>  p < 0,001 p = 0,004 p = 0,002 <b>p = 0,043</b>  p < 0,001 p = 0,018 p = 0,012 <b>p = 0,075</b>

#### 2.2.1.3.4. Déficit sélectif en IgA

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un déficit sélectif en IgA n'a été retenue.

#### 2.2.1.3.5. Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 2 études de cohorte qui ont évalué l'effet d'un traitement par IgIV dans le temps et avant que les niveaux sériques d'immunoglobulines n'atteignent un niveau normal pour l'âge de l'enfant [Sütçü *et al.*, 2015; Memmedova *et al.*, 2013] et une étude quasi expérimentale comparative avant-après qui a comparé l'efficacité des IgIV entre les périodes sans et avec un traitement aux IgIV [Duse *et al.*, 2010]. Étant donné la nature de la comparaison entre les traitements, aucune des études primaires retenues n'a inclus un placebo dans le groupe de comparaison ou n'a été conduite en double insu. Les IgIV étaient administrées toutes les 3 à 8 semaines à une dose d'IgIV variant entre 0,4 g/kg à 0,5 g/kg [Sütçü *et al.*, 2015; Memmedova *et al.*, 2013; Duse *et al.*, 2010]. Au total, 170 enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance ont été inclus dans ces 3 études qui ont protégées en général sur de petits groupes de participants.

Dans l'étude de Memmedova et ses collaborateurs, l'âge auquel les niveaux sériques d'IgG ont atteint un niveau normal était en moyenne de 42,9 mois chez les enfants qui avaient reçu des IgIV comparativement à 40,7 mois chez ceux qui n'avaient reçu aucune Ig ( $p = 0,812$ ) [Memmedova *et al.*, 2013]. De plus, dans l'étude de Sütçü et ses collaborateurs, les auteurs ont évalué le temps de récupération, soit le temps nécessaire pour retrouver des niveaux d'immunoglobulines sériques normaux pour l'âge de l'enfant, qui était en moyenne de 23,61 mois chez les enfants qui avaient reçu des IgIV comparativement à 18,52 mois chez ceux n'avaient reçu aucune Ig. Cette différence a été retrouvée statistiquement significative ( $p = 0,008$ ) [Sütçü *et al.*, 2015]. Il est à noter que, dans ces deux études, les enfants qui ont reçu des IgIV étaient ceux qui avaient le plus grand nombre d'infections et/ou les infections les plus sévères. Enfin, les résultats des études indiquent que la fréquence des infections diminue entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV. Cette différence de la fréquence des infections est trouvée statistiquement significative dans l'étude de Duse ( $p < 0,01$ ) [Duse *et al.*, 2010] alors qu'elle n'est pas retrouvée significative selon l'étude de Memmedova ( $p = 0,446$ ) [Memmedova *et al.*, 2013].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance est jugé faible (voir le tableau E-5 de l'annexe E).

### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus pour le traitement d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance :
  - Le temps moyen avant que les niveaux sériques d'immunoglobulines atteignent un niveau normal pour l'âge de l'enfant est significativement augmenté durant la période de traitement par IgIV comparativement à une période sans traitement par Ig dans une étude. Par ailleurs, l'âge moyen auquel les niveaux sériques d'IgG ont atteint le niveau normal pour l'âge de l'enfant est augmenté de manière non significative durant la même période dans l'autre étude (**niveau de preuve faible**).
  - La fréquence des infections est diminuée durant la période de traitement par IgIV comparativement à une période sans traitement par Ig mais cette différence n'est trouvée significative que dans une seule des 2 études retenues (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 9 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans Ig pour le traitement des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance</b>								
Memmedova 2013 Turquie	Étude de cohorte avec comparaisons avant-après dans un groupe  1 seul site	<u>Âge moyen au diagnostic</u> : 13,4 ± 9,5 mois dans le groupe avec IgIV et 17,0 ± 9,2 mois dans le groupe sans IgIV  <u>Sexe</u> : 35 garçons / 8 filles dans le groupe avec IgIV et 20 garçons / 3 filles dans le groupe sans IgIV	n = 66  IgIV : 43  Comparateur : 23	<b>IgIV</b> : 400-500 mg/kg IgIV toutes les 6 à 8 semaines  <b>Comparateur</b> : Antibioprophylaxie ou aucun traitement  Il y a également des comparaisons avant-après dans le groupe traité par IgIV.	<b>Fréquence des infections</b> : < 6 par année  <b>Fréquence des infections</b> : 6-12 par année  <b>Type d'infection</b> : Voies respiratoires supérieures Voies respiratoires inférieures Voies respiratoires supérieures et inférieures Voies urinaires Autres (gastro-entérite, ostéomyélite)  <b>Âge auquel les niveaux sériques d'IgG ont atteint le niveau normal pour l'âge (mois)</b> :  <b>Présence d'anticorps spécifiques protecteurs contre <i>Haemophilus influenzae</i> de type B</b> :	72 %  21 %  75 % 5 % 11 % 0 % 0 %  42,9 ± 22,0  91,7 %	9 % (avant la thérapie par IgIV)  91 % (avant la thérapie par IgIV)  26 % 28 % 14 % 14 % 16 %  40,7 ± 19,8  100 %	p = 0,446           p = 0,812  p = 0,009
<b>Comparaison IgIV vs aucun traitement par Ig chez des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance</b>								
Sütçü 2015 Turquie	Étude de cohorte  1 seul site	<u>Âge médian au début des symptômes</u> : 6 (2-14) mois  <u>Âge médian au diagnostic</u> : 7 (2-24) mois  <u>Sexe</u> : 60,4 % garçon / 39,6 % fille	n = 91  IgIV : 55 (36 patients avec infections récurrentes, 15 patients avec respiration sifflante (wheezing) et 4 patients asymptomatiques avec niveau d'IgG < 3SD sous la moyenne pour l'âge)  IgIV + antibiotique : 5  Comparateur : 31 Pas d'IgIV dont 11 avec un traitement	<b>IgIV</b> : 400-500 mg/kg (dose réévaluée toute les 6 semaines)  <b>Comparateur</b> : Pas d'IgIV et/ou traitement prophylactique aux antibiotiques	<b>Temps de récupérations (mois)</b> :	23,61 ± 10,20	18,52 ± 6,0	p = 0,008

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
			prophylactique aux antibiotiques					
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance</b>								
Duse 2010 Italie	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge médian au diagnostic :</b> 10 mois (1-24 mois) <b>Sexe :</b> 9 garçons/ 4 filles	n = 13	<b>IgIV :</b> 2 à 3 infusions d'IgIV 400 mg/kg toutes les 3 semaines <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV	<b>Fréquence des infections :</b> (nombre moyen d'épisodes par mois, mesuré sur 12 patients) :	0,047	0,39	p < 0,01



#### 2.2.1.3.6. Déficit en sous-classe d'IgG (associé ou non à un déficit en IgA)

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 3 études quasi-expérimentales comparatives avant-après qui ont évalué l'efficacité d'un traitement par IgIV entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit en sous-classe d'IgG [Olinder-Nielsen *et al.*, 2007; Genel et Kutukculer, 2003; Silk *et al.*, 1990]. Étant donné la nature de la comparaison entre les traitements, aucune des études primaires retenues n'a inclus un placebo dans le groupe de comparaison ou n'a été conduite en double insu. Les IgIV étaient administrées toutes les 3 à 4 semaines à une dose d'IgIV variant de 0,3 g/kg à 0,4 g/kg [Olinder-Nielsen *et al.*, 2007; Genel et Kutukculer, 2003; Silk *et al.*, 1990]. Ces 3 études ont analysé au total 151 personnes atteintes d'un déficit en sous-classes d'IgG [Olinder-Nielsen *et al.*, 2007; Genel et Kutukculer, 2003; Silk *et al.*, 1990], d'un déficit en IgA [Genel et Kutukculer, 2003] ou d'un déficit en sous-classes d'IgG et en IgA [Genel et Kutukculer, 2003].

En ce qui concerne la prévention des infections, les résultats de l'étude portant sur des enfants atteints d'un déficit en sous-classe d'IgG, comprenant 5 participants avec un déficit en IgG2 et 4 autres sans déficit en IgG2, mettent en évidence une diminution statistiquement significative du nombre annuel moyen d'otites (9,40 versus 2,70,  $p < 0,001$ ), de sinusites (10,75 versus 2,25,  $p < 0,001$ ) et de pneumonies (1,74 versus 0,20,  $p < 0,001$ ) entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV [Silk *et al.*, 1990]. Les enfants ont été préalablement traités avec une antibioprofylaxie au cours de l'année précédant le début des IgIV, et aucune réduction de la fréquence des infections durant cette période n'a pu être observée. Dans une seconde étude, l'efficacité des IgIV a été analysée cette fois-ci sur 10 enfants atteints d'un déficit en sous-classe d'IgG et/ou d'un déficit en IgA et qui n'ont pas répondu à une année de prophylaxie par *oral immunomodulator bacterial extract* ou par antibiothérapie [Genel et Kutukculer, 2003]. Les résultats de l'étude indiquent que le nombre annuel moyen d'infections après le début du traitement aux IgIV (11,1 (avant IgIV) versus 3,3 (après IgIV),  $p = 0,005$ ) et le nombre annuel moyen de traitements par antibiotique (10,4 (avant IgIV) versus 2,7 (après IgIV),  $p = 0,005$ ) diminuent de manière statistiquement significative entre la période précédent le traitement par IgIV et celle durant laquelle les enfants ont reçu des IgIV [Genel et Kutukculer, 2003]. Dans une troisième étude, l'efficacité des IgIV a été évaluée sur 132 personnes atteintes soit d'un déficit en IgG1 ou en IgG2 ou en IgG3 ou avec un déficit combiné, qui présentaient 4 épisodes ou plus d'infections traitées par antibiotique par an [Olinder-Nielsen *et al.*, 2007]. Une diminution statistiquement significative du nombre annuel moyen d'infections des voies respiratoires traitées par antibiotiques a été observée chez les personnes atteints d'un déficit en IgG1 (4,819 versus 2,083,  $p < 0,001$ ), d'un déficit en IgG2 (6,675 versus 2,750,  $p < 0,001$ ), d'un déficit en IgG3 (6,045 versus 2,258,  $p < 0,001$ ) et d'un déficit combiné (5,860 versus 2,302,  $p < 0,001$ ) entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV [Olinder-Nielsen *et al.*, 2007]. Il est à noter dans cette étude que les résultats sur

l'efficacité des Ig ont été associés ensemble, quel que soit le mode d'administration (IgIV, IgIM ou IgSC).

En ce qui concerne le taux d'IgG, les résultats de l'étude de Silk et ses collaborateurs mettent en évidence une augmentation statistiquement significative du niveau moyen d'IgG2, entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV, et cela pour les cinq enfants présentant un déficit en IgG2, qui est passé de  $0,36 \pm 0,1$  g/l à  $2,08 \pm 1,01$  g/l ( $p < 0,01$ ) [Silk *et al.*, 1990].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement d'un déficit en sous-classe d'IgG (associé ou non à un déficit en IgA) est jugé faible (voir le tableau E-6 de l'annexe E).

#### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus pour le traitement d'un déficit en sous-classe d'IgG (associé ou non à un déficit en IgA) :
  - Le niveau moyen d'IgG2 est significativement augmenté durant la période de traitement aux IgIV comparativement à une période sans traitement aux Ig chez des enfants atteints d'un déficit en IgG2 qui n'ont pas répondu à une année d'antibioprophylaxie (**niveau de preuve faible**).
  - Les nombres annuels moyens d'otites, de sinusites et de pneumonies sont significativement diminués durant la période de traitement aux IgIV comparativement à une période sans traitement aux Ig, chez des enfants avec ou sans un déficit en IgG2 qui n'ont pas répondu à une année d'antibioprophylaxie (**niveau de preuve faible**).
  - Le nombre annuel moyen d'infections et le nombre annuel moyen de traitements par antibiotique sont significativement diminués durant la période de traitement aux IgIV comparativement à une période sans traitement aux Ig chez des enfants avec des infections récurrentes et un déficit en sous-classes d'IgG et/ou un déficit en IgA qui n'ont pas répondu à une année de prophylaxie par *oral immunomodulator bacterial extract* ou par antibioprophylaxie (**niveau de preuve faible**).
  - Le nombre annuel moyen d'épisodes d'infections des voies respiratoires traitées par antibiotique est significativement diminué durant la période de traitement aux IgIV comparativement à une période sans traitement aux Ig chez des personnes atteintes d'un déficit en IgG1, en IgG2, en IgG3 ou avec un déficit combiné et qui ont eu 4 épisodes ou plus d'infections traitées par antibiotique par année (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 10 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans Ig pour le traitement des personnes atteintes d'un déficit en sous-classe d'IgG**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit en sous-classe d'IgG</b>								
Olinder-Nielsen 2007 Suède	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  Multicentrique	<b>Âge moyen au diagnostic :</b> 50 ans (17 à 81 ans)  <b>Sexe :</b> Déficit en IgG1 n = 36 (8 hommes) Déficit en IgG2 n = 20 (3 hommes) Déficit en IgG3 n = 33 (6 hommes) Déficit combiné n = 43 (7 hommes)	n = 350, mais 132 évalués  Ces 132 personnes avaient 4 épisodes ou plus d'infections traitées par antibiotique par année (présumées bactériennes)	<b>IgIV :</b> 100 mg/kg/semaine  IgSC/IM n = 121 dont 119 avec IgSC IgIV n = 11  <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par Ig	<b>Nombre annuel moyen d'épisodes d'infections des voies respiratoires traitées par antibiotiques :</b>	Déficit en IgG1 : 2,083  Déficit en IgG2 : 2,750  Déficit en IgG3 : 2,258  Déficit combiné : 2,302	Déficit en IgG1 : 4,819  Déficit en IgG2 : 6,675  Déficit en IgG3 : 6,045  Déficit combiné : 5,860	p < 0,001  p < 0,001  p < 0,001  p < 0,001
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit en IgG2</b>								
Silk 1990 USA	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge moyen :</b> 5,39 ± 1,2 an (3,0 à 6,3 ans)  <b>Sexe :</b> 5 garçons / 4 filles	n = 9  (5 avec déficit en IgG2, 4 sans déficit en IgG2, tous les 9 ont mal répondu à l'immunisation contre l' <i>hemophilus influenzae</i> de type B)	<b>IgIV :</b> 300-400 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines (dose et fréquence selon la réponse clinique)  <b>Comparateur :</b> Ces 9 enfants n'ont pas vu leur situation s'améliorer (infections récurrentes) après une année d'antibioprophylaxie (avec le triméthoprim-sulfaméthoxazole)	<b>Nombre annuel moyen de sinusite :</b>  <b>Nombre annuel moyen d'otite :</b>  <b>Nombre annuel moyen de pneumonie :</b>	2,25 ± 2,1  2,70 ± 2,50  0,20 ± 0,27	10,75 ± 1,0  9,40 ± 2,71  1,74 ± 1,4	p < 0,001  p < 0,001  p < 0,001
Pour les résultats ci-dessus, les 9 sujets ont été comptabilisés. L'auteur mentionne qu'il n'y avait pas de différence entre les 5 enfants avec un déficit en IgG2 et les 4 enfants sans déficit en IgG2 quant à leur réponse aux IgIV, sans toutefois présenter de résultats.								
					<b>Niveau moyen d'IgG2 chez les 5 enfants avec déficit en IgG2 (mg/dl) :</b> <b>Niveau moyen d'IgG2 chez les 4 enfants sans déficit en IgG2 (mg/dl) :</b>	208 ± 101  59 ± 25	36 ± 10  101 ± 22	p < 0,01  p < 0,03
<b>Comparaison avant et après l'administration d'IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit en IgA et/ou en sous-classe d'IgG</b>								
Genel 2003 Turquie (2000-2002)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site  Qui fait suite à une ECRA, avec randomisation à	<b>Âge :</b> 1 à 12 ans dans la population totale, répartition inconnue dans la population avec IgIV  <b>Sexe :</b> répartition inconnue dans la population avec IgIV	n = 10 ont reçu IgIV (n'ont pas répondu aux deux autres traitements)	<b>IgIV :</b> 400 mg/kg toutes les 4 semaines  <b>Comparateur :</b> Période de 12 mois précédant la phase de randomisation pendant laquelle chaque participant a reçu « oral	<b>Nombre annuel moyen d'infections :</b>  <b>Nombre annuel moyen de traitements par antibiotique :</b>	3,3  2,7	11,1  10,4	p = 0,005  p = 0,005

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
	une prophylaxie par <i>oral immunomodulator bacterial extract</i> ou par pénicilline G benzathine chez des enfants avec infections récurrentes et des déficits en IgA et/ou en sous-classes d'IgG (pendant 12 mois).			immunomodulator bacterial extract » ou pénicilline G benzathine				

#### 2.2.1.3.7. Déficit en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un déficit en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig n'a été retenue.

#### 2.2.1.3.8. Déficit en chaîne Kappa

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un déficit en chaîne Kappa n'a été retenue.

#### 2.2.1.3.9. Déficit sélectif en IgM

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un déficit sélectif en IgM n'a été retenue.

#### 2.2.1.3.10. Déficit sélectif en IgG

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un déficit sélectif en IgG n'a été retenue.

#### 2.2.1.3.11. Mutation gain de fonction de CARD11

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter le déficit immunitaire associé à une mutation gain de fonction de CARD11 n'a été retenue.

#### **2.2.1.4. Déficiences immunitaires associées à une dérégulation immunitaire**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un déficit immunitaire associé à une dérégulation immunitaire n'a été retenue.

#### **2.2.1.5. Déficiences congénitales du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un déficit congénital du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction n'a été retenue.

#### **2.2.1.6. Défauts dans l'immunité intrinsèque et innée**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un défaut dans l'immunité intrinsèque et innée n'a été retenue.

#### **2.2.1.7. Maladies auto-inflammatoires**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une maladie auto-inflammatoire n'a été retenue.

#### **2.2.1.8. Déficits du complément**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un déficit du complément n'a été retenue.

#### **2.2.1.9. Phénocopies des déficits immunitaires primaires**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une phénocopie des déficits immunitaires primaires n'a été retenue.

### **2.2.2. Déficits immunitaires secondaires**

#### **2.2.2.1. Hypogammaglobulinémie iatrogène (médicamenteuse) à la suite d'un traitement**

### **Aux agents ciblant les lymphocytes B**

#### **Rituximab**

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une seule étude quasi expérimentale comparative avant-après, portant sur 14 personnes atteintes d'un lymphome non Hodgkinien, traitées au rituximab et qui avaient développé une hypogammaglobulinémie secondaire à ce traitement [Casulo *et al.*, 2013]. Avant l'usage de rituximab, les patients présentaient soit un taux sérique normal d'IgG qui a ensuite diminué après le traitement par rituximab, soit une légère hypogammaglobulinémie qui s'est aggravée avec le traitement. Cette étude avait comme objectif secondaire d'évaluer l'efficacité des IgIV comme traitement prophylactique contre les infections comparativement à aucun traitement par Ig [Casulo *et al.*, 2013]. Les IgIV ont été administrées à une dose de 0,4 mg/kg tous les mois jusqu'à ce que le patient présente un taux d'IgG sérique constant supérieur à 5,5 g/l. Les résultats de l'étude indiquent que le nombre moyen d'épisodes d'infection par patient a diminué de manière statistiquement significative durant la période d'administration des IgIV comparativement à la période sans Ig ( $p = 0,004$ ) [Casulo *et al.*, 2013]. De plus, les auteurs de l'étude concluent que l'efficacité des IgIV a pu être sous-estimée, puis que le taux sérique d'IgG peut augmenter pendant plusieurs mois.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement au rituximab est jugé faible (voir le tableau E-7 de l'annexe E).

### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus pour le traitement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement au rituximab :
  - Le nombre d'infections est significativement diminué durant la période de traitement aux IgIV comparativement à la période précédant le début du traitement par Ig (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 11 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à une période sans Ig pour le traitement des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie à la suite de l'utilisation du rituximab**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison IgIV vs aucun traitement par Ig chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie à la suite de l'utilisation de rituximab</b>								
Casulo 2013 USA	Étude quasi expérimentale comparative avant et après  1 seul site	<b>Âge médian</b> : 58 ans (9 - 90) <b>Sexe</b> : aucune information  Patient avec un lymphome à cellules B traité avec rituximab	n = 14 <b>IgIV</b> : 14 <b>Comparateur</b> : 14	<b>IgIV</b> : 400 mg/kg tous les mois jusqu'à IgG > 550 mg/dl <b>Comparateur</b> : avant le début du traitement par IgIV	<b>Nombre total d'infection</b> :  <b>Nombre médian d'épisode d'infection par patient sur une période de 6 mois</b> :	16  1 (0-3)	30  2 (1-4)	n.d.  p = 0,004



### **Autres anti-monoclonaux ciblant les lymphocytes B (anti-CD20 ou anti-CD19)**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une hypogammaglobulinémie secondaire à l'usage d'anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B n'a été retenue.

### **Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique ciblant CD-19 ou CD-22 (CAR-T))**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une hypogammaglobulinémie secondaire à l'usage d'une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique ciblant CD-19 ou CD-22 n'a été retenue.

### **Aux agents ciblant les plasmocytes (bortezomib ou anti-CD38)**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une hypogammaglobulinémie secondaire à l'usage d'un agent ciblant les plasmocytes n'a été retenue.

### **Aux agents immunosuppresseurs (mycophenolate, cyclophosphamide, corticostéroïdes, azathioprine, JAK inhibiteur)**

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une seule étude quasi expérimentale comparative avant-après, portant sur 19 nourrissons atteints d'une hypogammaglobulinémie à la suite d'un traitement par corticostéroïdes durant leur première année de vie [Wheeler *et al.*, 1996]. Les corticostéroïdes ont été prescrits aux nouveau-nés prématurés nés à environ 29 semaines de gestation, pour traiter une dysplasie bronchopulmonaire sévère. Les résultats de l'étude montrent une association entre le traitement aux corticostéroïdes pendant 1 an et la persistance d'une hypogammaglobulinémie définie par un taux d'IgG inférieur à 2,5 g/l chez les enfants âgés d'un an. Après l'échec du traitement aux antibiotiques, les IgIV ont été administrées aux nourrissons présentant un faible taux d'IgG, une absence de réponse d'anticorps spécifique et des preuves d'infections répétées et graves, sans précision supplémentaire sur le dosage ou la période de traitement. Il est à noter que les auteurs de cette étude ne précisent pas la dose d'IgIV administrée ni la période de renouvellement du traitement. Les résultats de l'étude indiquent que le nombre d'infections a diminué de manière statistiquement significative entre la période de traitement par IgIV et celle par antibiotique (2,8 versus 10,6;  $p = 0,0001$ ) [Wheeler *et al.*, 1996]. Toutefois, il est important de noter que 17 enfants sur les 19 traités par IgIV ont présenté une hypogammaglobulinémie persistante pendant une période de plus de 12 mois alors que 2 participants ont retrouvé un taux normal d'IgG avant 1 an. De plus, les auteurs de l'étude indiquent qu'après un suivi de quatre ans, certains patients ont reçu un diagnostic de déficit immunitaire, dont un diagnostic d'agammaglobulinémie chez un des enfants.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par corticostéroïdes est jugé faible (voir le tableau E-8 de l'annexe E).

### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus pour le traitement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par corticostéroïdes :
  - Le nombre d'infections est significativement diminué durant la période de traitement aux IgIV comparativement à une période de traitement prophylactique par antibiotique (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 12 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie à la suite de l'utilisation de corticostéroïdes**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison IgIV vs traitement par antibiotique chez des nourrissons atteints d'une hypogammaglobulinémie à la suite de l'utilisation de corticostéroïdes								
Wheeler 1996 USA (1988-1994)	Étude quasi expérimentale comparative avant et après  1 seul site	<u>Age médian</u> : aucune information  <u>Sexe</u> : aucune information	n = 19 <b>IgIV</b> : 19 <b>Comparateur</b> : 19	<b>IgIV</b> : aucune information <b>Comparateur</b> : traitement par antibiotique	<b>Nombre d'infections par an</b> :	2,8	10,6	p = 0,0001

### **Aux agents antinéoplasiques**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une hypogammaglobulinémie secondaire à l'usage d'un agent antinéoplasique n'a été retenue.

### **Aux médicaments antiépileptiques**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une hypogammaglobulinémie secondaire à l'usage d'un médicament antiépileptique n'a été retenue.

### **Autres médicaments**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une hypogammaglobulinémie secondaire à l'usage d'un autre médicament n'a été retenue.

#### **2.2.2.2. Anomalie du système lymphatique ou perte de protéines suffisamment importante pour entraîner une hypogammaglobulinémie**

### **Chylothorax**

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une étude de cohorte rétrospective, portant sur 37 enfants atteints d'un chylothorax sévère après une chirurgie cardiaque corrélée à un faible taux d'IgG [Hoskote *et al.*, 2012]. Les IgIV étaient admnisitrées à une dose de 1 g/kg, sans précision sur le renouvellement du traitement.

Les résultats de cette étude ne mettent en évidence aucune différence statistiquement significative quant au nombre d'infections des voies sanguines (ratio de risque ajusté 0,88; IC à 95 % : 0,20–3,94;  $p = 0,87$ ) et au nombre d'autres infections (ratio de risque ajusté 2,31; IC à 95 % : 0,21–24,29;  $p = 0,49$ ) entre les personnes traitées avec et sans IgIV [Hoskote *et al.*, 2012]. Le taux de survie jusqu'à la sortie de l'hôpital n'était pas statistiquement différent entre les personnes traitées aux IgIV et les témoins ( $p = 0,37$ ). Toutefois, une augmentation statistiquement significative du taux de mortalité à 1 an a été observée chez les personnes qui avaient reçu des IgIV (ratio de risque non ajusté : 6,4; IC à 95 % : 2,0–20,2;  $p = 0,001$ ). En outre, les auteurs indiquent que le groupe qui avait reçu des IgIV était composé d'une plus grande proportion de nouveau-nés et de patients à l'état plus complexes que le groupe qui n'avait pas reçu d'IgIV et que leur étude manquait de puissance statistique.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants présentant une hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax est jugé faible (voir le tableau E-9 de l'annexe E).

### En résumé...

- ✓ Selon le document retenu pour le traitement d'une hypogammaglobulinémie associée à un chylothorax :
  - Il n'y a aucune différence significative quant au nombre d'infections des voies sanguines, au nombre d'autres infections et au taux de survie jusqu'à la sortie de l'hôpital entre les enfants qui ont reçu des IgIV et ceux qui n'ont reçu aucun traitement par Ig (**niveau de preuve faible**).
  - Le taux de mortalité est augmenté significativement chez les enfants qui ont reçu des IgIV comparativement aux enfants n'ont reçu aucun traitement par Ig (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 13 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à aucun traitement aux Ig chez des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison IgIV vs <b>aucun traitement par Ig</b> chez des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax								
Hoskote 2012	Cohorte rétrospective	<b>Âge médian :</b> IgIV : 8,6 jours Pas d'IgIV : 66,8 jours	n = 37 enfants avec chylothorax sévère après une chirurgie cardiaque (pour lesquels des niveaux d'Ig sériques ont été mesurés)	<b>IgIV :</b> 1 g/kg	<b>Nombre d'infections des voies sanguines :</b>	9 (56 %)	13 (62 %)	Ratio de risque ajusté : 0,88 (IC à 95 % : 0,20–3,94; p = 0,87)
Angleterre (1998-2006)	1 seul site	<b>Sexe :</b> aucune information	IgIV : 16 Comparateur : 21	<b>Comparateur :</b> Pas d'IgIV  <i>Il est important de noter que le groupe qui avait reçu des IgIV était composé d'une plus grande proportion de nouveau-nés et de patients à l'état plus complexes que le groupe n'avait pas reçu d'IgIV.</i>	<b>Nombre d'autres infections :</b>	23 (75 %)	15 (57 %)	Ratio de risque ajusté : 2,31 (IC à 95 % : 0,21–24,29; p = 0,49)
					<b>Survie jusqu'à la sortie de l'hôpital :</b>	12 (75 %)	19 (90 %)	p = 0,37
					<b>Taux de mortalité à 1 an :</b>	8 (50 %)	2 (10 %)	Ratio de risque non-ajusté : 6,4 (IC à 95 %: 2,0–20,2; p = 0,001)

### **Entéropathie exsudative**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une hypogammaglobulinémie secondaire à une entéropathie exsudative n'a été retenue.

### **Lymphangiectasie intestinale**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une hypogammaglobulinémie secondaire à une lymphangiectasie intestinale n'a été retenue.

### **Lymphœdème**

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une hypogammaglobulinémie secondaire à une lymphœdème n'a été retenue.

### **Syndrome néphrotique**

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une étude de cohorte comportant une étude quasi expérimentale comparative avant-après [Ogi *et al.*, 1994] qui a évalué l'efficacité d'un traitement par IgIV chez une population de personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un syndrome néphrotique. Cette étude n'a pas inclus de placebo dans le groupe comparateur et elle n'a pas été conduite en double insu. Les IgIV étaient administrées toutes les 4 semaines à une dose de 10 à 15 g jusqu'à atteindre un niveau d'IgG de 6 g/L ou plus dans une population adulte. Au total, 36 participants ont été inclus dans cette étude.

En ce qui concerne le taux d'IgG entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV, les résultats de l'étude d'Ogi et ses collaborateurs mettent en évidence une augmentation statistiquement significative du niveau moyen d'IgG sérique (4,09 g/l versus 6,34 g/l,  $p = 0,004$ ) chez les 15 patients sur 18 qui ont atteint un niveau d'IgG supérieur à 6 g/L après le traitement par IgIV. Le niveau moyen d'albumine sérique entre la période sans aucun traitement par Ig et celle avec un traitement par IgIV a également augmenté, passant de 19 g/L à 29 g/l ( $p = 0,0001$ ) [Ogi *et al.*, 1994]. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au nombre de patients atteint d'une infection bactérienne entre les participants avec un niveau d'IgG inférieur à 6 g/l au début de l'étude et qui avaient reçu des IgIV, et les participants avec un niveau d'IgG supérieur à 6 g/l au début de l'étude et qui n'avaient pas reçu d'IgIV ( $p = 0,21$ ) [Ogi *et al.*, 1994].

À la suite de la recherche systématique de la littérature, une revue systématique dont l'objectif était d'analyser l'efficacité de différentes interventions en prévention des infections dans le cas d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un syndrome néphrotique a été retenue [Wu *et al.*, 2012]. L'efficacité des IgIV comme traitement de prévention des infections a été analysée sur un total de 248 participants provenant de 4 études différentes. Les résultats mettent en évidence une diminution statistiquement significative du nombre d'infections nosocomiales ou non précisées en faveur des IgIV chez des enfants atteints d'un syndrome néphrotique, comparativement à un traitement initial (RR 0,47 (0,31 à 0,73);  $p = 0,0006$ ). Les auteurs de cette revue systématique

concluent que, même si les IgIV semblent avoir un effet positif sur la prévention des infections nosocomiales ou non précisées, le tout en l'absence d'événements indésirables graves, les preuves sont actuellement insuffisantes pour déterminer si les IgIV devraient être recommandées pour prévenir les infections chez les enfants atteints d'un syndrome néphrotique. En effet, ils mentionnent plusieurs limites dans la littérature disponible, dont un très faible nombre d'études, une faible qualité méthodologique de celles-ci, des petites tailles des échantillons et une provenance des études exclusivement de Chine [Wu *et al.*, 2012].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un syndrome néphrotique est jugé faible (voir le tableau E-10 de l'annexe E).

#### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus pour le traitement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un syndrome néphrotique :
  - Les niveaux moyens d'IgG et d'albumine sérique sont significativement augmentés durant la période de traitement aux IgIV comparativement à la période précédant le début du traitement par Ig chez des personnes qui ont atteint un niveau d'IgG supérieur à 6 g/L après un traitement aux IgIV (**niveau de preuve faible**).
  - Il n'y a aucune différence statistiquement significative quant au nombre de personnes avec une infection bactérienne entre celles qui ont reçu des IgIV et celles qui n'ont reçu aucune Ig (**niveau de preuve faible**).



**Tableau 14 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à aucun traitement aux Ig ou à de l'albumine IV chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie associée à un syndrome néphrotique**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison IgIV vs aucun traitement par Ig chez des patients atteints d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un syndrome néphrotique</b>								
Ogi 1994	Étude de cohorte comprenant une étude quasi expérimentale comparative avant-après  Multisite	<b>Âge moyen :</b> 42,6 ± 15,9 ans chez les 18 personnes avec niveaux d'IgG < 600 mg/dL et 42,4 ± 15,6 ans chez les 18 personnes avec niveaux d'IgG ≥ 600 mg/dL  <b>Sexe :</b> 10 hommes / 8 femmes dans les deux groupes	n = 36  IgIV : 18 personnes avec niveaux d'IgG < 600 mg/dL  Comparateur : -avant le début du traitement par IgIV OU avec niveaux d'IgG ≥ 600 mg/dl qui n'ont pas reçu d'IgIV (18 personnes)	<b>IgIV :</b> 10 à 15 grammes toutes les 4 semaines jusqu'à un retour des niveaux d'IgG à 600 mg/dL ou plus  <b>Comparateur :</b> -avant le début du traitement par IgIV OU avec niveaux d'IgG ≥ 600 mg/dL qui n'ont pas reçu d'IgIV	<b>Comparaison avant-après</b>			
Japon (1989-1993)					<b>Niveau moyen d'IgG sérique</b> chez les personnes qui ont atteint un niveau d'IgG supérieur à 600 mg/dL après le traitement par IgIV (mg/dl) : (n = 15/18)	634 ± 208	409 ± 159	p = 0,004
					<b>Niveau moyen d'IgG sérique</b> chez les personnes qui n'ont pas atteint un niveau d'IgG supérieur à 600 mg/dL après le traitement par IgIV(mg/dl) : (n = 3/18)	457 ± 88	475 ± 89	p = 0,70
					<b>Niveau moyen d'albumine sérique</b> chez les personnes qui ont atteint un niveau d'IgG supérieur à 600 mg/dL après le traitement par IgIV (g/dl) : (n = 15/18)	2,9 ± 0,7	1,9 ± 0,4	p = 0,0001
					<b>Niveau moyen d'albumine sérique</b> chez les personnes qui n'ont pas atteint un niveau d'IgG supérieur à 600 mg/dL après le traitement par IgIV (g/dl) : (n = 3/18)	1,8 ± 0,5	1,9 ± 0,4	p = 0,38
		<b>Comparaison avec des personnes avec un taux d'IgG ≥ 600 mg/dL et sans IgIV</b>						
		<b>Nombre de patients avec des infections bactériennes :</b>	2	0	p = 0,21			

## Grand brûlé

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir un ECRA qui a évalué l'efficacité d'un traitement par IgIV sur le taux sérique d'IgG comparativement à un placebo chez des personnes qui présentaient une brûlure corporelle importante [Hansbrough *et al.*, 1988]. Cette étude portait sur 38 personnes avec des brûlures du deuxième ou du troisième degré. Le traitement consistait à une dose d'IgIV de 0,5 g/kg tous les 7 jours ou immédiatement après l'excision chirurgicale des tissus brûlés.

En ce qui concerne le taux sérique d'IgG, les résultats de l'étude mettent en évidence une différence statistiquement significative en faveur des IgIV comparativement au placebo pendant les deux périodes étudiées, soit 3 à 5 jours (IgIV  $7,31 \pm 0,54$  g/l versus placebo  $4,63 \pm 0,31$  g/l,  $p < 0,0001$ ) et 8 à 10 jours après la brûlure (IgIV  $9,7 \pm 1,14$  g/l versus placebo  $6,95 \pm 0,91$  g/l,  $p < 0,04$ ) [Hansbrough *et al.*, 1988].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez les grands brûlés est jugé faible (voir le tableau E-11 de l'annexe E).

### En résumé...

- ✓ Selon le document retenu pour le traitement d'une hypogammaglobulinémie chez les grands brûlés :
  - Le taux d'IgG sérique est significativement augmenté chez les grands brûlés qui ont reçu des IgIV comparativement à un placebo (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 15 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo chez des grands brûlés**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison IgIV vs placebo chez des grands brûlés avec une hypogammaglobulinémie</b>								
Hansbrough 1988 USA	ECRA 1 seul centre	<b>Âge moyen :</b> IgIV : 44(19-86) ans placebo : 35 (16-79) ans  <b>Sexe :</b> Répartition non mentionnée  Participants admissibles de 18 à 54 ans avec une brûlure au deuxième ou au troisième degré de plus de 2 % de la surface corporelle / les participants admissibles de 55 ans et plus avaient une brûlure sur plus de 10 % de la surface corporelle	n = 38 IgIV : 20 placebo : 18	<b>IgIV:</b> 500 mg/kg tous les 7 jours ou immédiatement après l'excision chirurgicale des tissus brûlés  <b>Comparateur :</b> placebo (albumine)	<b>Taux sérique d'IgG avant le traitement (mg/dl) :</b>  <b>Taux sérique d'IgG 3 à 5 jours après la brûlure (mg/dl) :</b>  <b>Taux sérique d'IgG 8 à 10 jours après la brûlure (mg/dl) :</b>	483 ± 35  731 ± 54  970 ± 114	492 ± 58  463 ± 31  695 ± 91	NS  p < 0,0001  p < 0,04

### 2.2.2.3. Dystrophie myotonique de Steinert

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une hypogammaglobulinémie secondaire à une dystrophie myotonique de Steinert n'a été retenue.

### 2.2.2.4. Chez les nouveau-nés prématurés présentant un système immunitaire immature

#### Usage des IgIV en prévention d'infections nosocomiales ou de septicémie

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir au total 16 ECRA [Sandberg *et al.*, 2000; Chou et Yau, 1998; Atici *et al.*, 1996; Fanaroff *et al.*, 1994; Weisman *et al.*, 1994; Van Overmeire *et al.*, 1993; Baker *et al.*, 1992; Kinney *et al.*, 1991; Magny *et al.*, 1991; Ratriawadi *et al.*, 1991; Bussel, 1990; Clapp *et al.*, 1989; Didato *et al.*, 1989; Stabile *et al.*, 1988; Chirico *et al.*, 1987; Haque *et al.*, 1986] et 2 essais cliniques à répartition non aléatoire (ECRNA) [Tanzer *et al.*, 1997; Kanakoudi-Tsakalidou *et al.*, 1991] qui ont évalué l'efficacité d'un traitement prophylactique des infections par IgIV dans une population de nouveau-nés prématurés à risque. Neuf ECRA ont été conduits en double insu en raison de l'administration d'un placebo dans le groupe comparateur. [Sandberg *et al.*, 2000; Chou et Yau, 1998; Fanaroff *et al.*, 1994; Weisman *et al.*, 1994; Baker *et al.*, 1992; Kinney *et al.*, 1991; Magny *et al.*, 1991; Bussel, 1990; Clapp *et al.*, 1989]. Les 9 autres études ont comparé l'efficacité des IgIV par rapport à un groupe témoin qui n'avait reçu aucun traitement par Ig [Tanzer *et al.*, 1997; Atici *et al.*, 1996; Van Overmeire *et al.*, 1993; Kanakoudi-Tsakalidou *et al.*, 1991; Ratriawadi *et al.*, 1991; Didato *et al.*, 1989; Stabile *et al.*, 1988; Chirico *et al.*, 1987; Haque *et al.*, 1986]. Les IgIV étaient administrées durant les premiers jours de vie de l'enfant pendant toute la période à risque d'infection, à des doses variant de 0,12 g/kg à 1 g/kg. Néanmoins, les auteurs de trois études indiquent avoir administré une dose unique d'IgIV durant les premières heures de vie des nouveau-nés [Atici *et al.*, 1996; Weisman *et al.*, 1994; Ratriawadi *et al.*, 1991]. L'étude de Sandberg avait comme caractéristique de recruter uniquement des nouveau-nés prématurés avec un taux d'IgG à la naissance inférieur ou égal à 4 g/l [Sandberg *et al.*, 2000]. Ces 18 études ont analysé au total 5 484 prématurés nés avant 34 semaines de gestation ou avec un poids inférieur à 2 000 g ou des nourrissons nés à terme mais à risque d'infection en raison de leur présence aux soins intensifs.

Les résultats de 12 études n'indiquent aucune différence statistiquement significative quant au nombre d'infections ou au nombre de nouveau-nés qui ont développé une infection dans le groupe traité avec des IgIV comparativement au groupe placebo ou témoin [Sandberg *et al.*, 2000; Chou et Yau, 1998; Fanaroff *et al.*, 1994; Weisman *et al.*, 1994; Van Overmeire *et al.*, 1993; Baker *et al.*, 1992; Kanakoudi-Tsakalidou *et al.*, 1991; Kinney *et al.*, 1991; Magny *et al.*, 1991; Bussel, 1990; Didato *et al.*, 1989; Stabile *et al.*, 1988]. Toutefois, les résultats des 6 autres études mettent en évidence, au contraire, une diminution statistiquement significative du nombre d'infections nosocomiales ou de cas de septicémie et du nombre de nourrissons qui ont développé une infection entre les

nouveau-nés prématurés traités aux IgIV et ceux qui n'avaient reçu aucun traitement par Ig ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,02$  pour les infections et  $p < 0,05$  pour les cas de septicémie chez les enfants avec un poids à la naissance inférieur à 1 500 g;  $p < 0,005$ ) [Tanzer *et al.*, 1997; Atici *et al.*, 1996; Ratriawadi *et al.*, 1991; Clapp *et al.*, 1989; Chirico *et al.*, 1987; Haque *et al.*, 1986]. Dans l'étude de Chirico, une diminution statistiquement significative du nombre d'infections ( $p < 0,02$ ) ou des cas de septicémie ( $p < 0,05$ ) a été observée chez les nouveau-nés prématurés avec un poids inférieur à 1 500 g à la naissance. Toutefois, cette différence n'a pas été observée chez les nourrissons nés avec un poids supérieur à 1 500 g [Chirico *et al.*, 1987]. Il est à noter que, dans cette étude, les nouveau-nés avec un poids inférieur à 1 500 g sont nés prématurément à un stade gestationnel moyen de 29 semaines, alors que ceux avec un poids supérieur à 1 500 g sont nés à terme à environ 34 semaines de gestation. Néanmoins, les nouveau-nés à terme avaient la caractéristique de recevoir des soins intensifs comme une assistance ventilatoire [Chirico *et al.*, 1987]. *A contrario*, les résultats de l'étude de Didato et ses collaborateurs ne rapportent aucune différence statistiquement significative du taux de septicémie entre le groupe traité aux IgIV et le groupe témoin, quel que soit le stade de gestation ou le poids à la naissance du nouveau-né [Didato *et al.*, 1989]. Les auteurs de cette étude indiquent cependant que la survenue d'une septicémie serait plutôt associée à la présence des nouveau-nés en soins intensifs ( $p < 0,05$ ) ou à la présence d'un cathéter ombilical veineux ou artériel ( $p < 0,05$ ) [Didato *et al.*, 1989].

En ce qui concerne le taux de décès attribuables à une infection, les résultats de 3 études mettent en évidence une diminution statistiquement significative qui est corrélée avec une diminution du nombre d'infections nosocomiales ou de cas de septicémie chez les nouveau-nés traités aux IgIV comparativement à ceux des groupes témoins ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,04$  pour les nourrissons prématurés avec un poids inférieur à 1 500 g;  $p < 0,001$ ) [Tanzer *et al.*, 1997; Chirico *et al.*, 1987; Haque *et al.*, 1986]. Or, ces différences n'ont pas été observées dans deux études plus récentes [Van Overmeire *et al.*, 1993; Stabile *et al.*, 1988]. *A contrario*, l'étude d'Atici met en évidence une incohérence entre la diminution du nombre de cas de septicémie, qui est environ deux fois inférieur chez les nouveau-nés traités avec IgIV comparativement à ceux du groupe témoin, et le nombre de décès dus à une septicémie qui est équivalent entre les deux groupes [Atici *et al.*, 1996]. Dans l'étude de Chou et Yau, le nombre de jours avant le développement d'une première infection est statistiquement plus élevé chez les nourrissons traités aux IgIV comparativement à un placebo, malgré une absence d'amélioration quant au risque de septicémie (20,6 versus 14,2 jours,  $p = 0,008$ ) [Chou et Yau, 1998].

En ce qui concerne le traitement des infections, la durée de l'antibiothérapie n'est pas différente entre les nouveau-nés traités aux IgIV et ceux qui ont reçu un placebo [Sandberg *et al.*, 2000; Kinney *et al.*, 1991]. D'ailleurs, la durée moyenne d'une infection est identique entre les deux groupes [Sandberg *et al.*, 2000]. Le risque de développer une entérocolite nécrosante est également reconnu similaire entre les nouveau-nés traités avec ou sans IgIV [Chou et Yau, 1998; Weisman *et al.*, 1994; Van Overmeire *et al.*, 1993; Baker *et al.*, 1992; Kinney *et al.*, 1991; Clapp *et al.*, 1989; Chirico *et al.*, 1987].

Par ailleurs, les résultats d'une étude indiquent une légère différence du nombre de cas d'entérocolite nécrosante entre le groupe de nouveau-nés traités aux IgIV et le groupe témoin (12 % versus 8,3 %,  $p = 0,036$ ) [Fanaroff *et al.*, 1994]. De plus, l'étude de Weisman et ses collaborateurs indique que le nombre de décès attribuables à une entérocolite nécrosante n'est pas différent entre les nouveau-nés traités aux IgIV comparativement à ceux qui ont reçu un placebo [Weisman *et al.*, 1994].

Aucune différence statistiquement significative n'a également été observée concernant la durée des hospitalisations entre les nouveau-nés traités aux IgIV comparativement à ceux qui n'avaient reçu aucun traitement par Ig [Chou et Yau, 1998; Atici *et al.*, 1996; Fanaroff *et al.*, 1994; Van Overmeire *et al.*, 1993; Baker *et al.*, 1992; Kinney *et al.*, 1991; Clapp *et al.*, 1989]. La période d'hospitalisation varie toutefois entre 15 et 80 jours selon les études. Concernant le risque de décès, aucune différence statistiquement significative entre les nouveau-nés traités avec et sans IgIV n'a été observée, quelle que soit la cause du décès, et cela pendant les premières semaines de vie du nouveau-nés prématurés [Sandberg *et al.*, 2000; Chou et Yau, 1998; Atici *et al.*, 1996; Fanaroff *et al.*, 1994; Weisman *et al.*, 1994; Van Overmeire *et al.*, 1993; Baker *et al.*, 1992; Kinney *et al.*, 1991; Magny *et al.*, 1991; Clapp *et al.*, 1989; Didato *et al.*, 1989; Stabile *et al.*, 1988]. *A contrario*, une diminution statistiquement significative du taux de décès attribuables à une infection a été retrouvée dans 3 études entre les nouveau-nés traités aux IgIV et ceux du groupe témoin ( $p < 0,02$ ) [Tanzer *et al.*, 1997], en particulier chez les nourrissons qui avaient développé une infection durant les premiers jours de leur vie ( $p < 0,001$ ) [Haque *et al.*, 1986] ou avec un poids à la naissance inférieur à 1 500 g ( $p < 0,04$ ) [Chirico *et al.*, 1987].

Enfin, le taux d'IgG sérique entre la période avant et après le début du traitement, est statistiquement plus élevé chez les nouveau-nés traités avec des Ig comparativement aux groupes placebo ou témoin ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$ ) [Tanzer *et al.*, 1997; Atici *et al.*, 1996; Fanaroff *et al.*, 1994; Van Overmeire *et al.*, 1993; Baker *et al.*, 1992; Kanakoudi-Tsakalidou *et al.*, 1991; Magny *et al.*, 1991; Rattrisawadi *et al.*, 1991]. De plus, le nombre de nouveau-nés présentant une hypogammaglobulinémie 3 mois après leur naissance est quatre fois plus élevé dans le groupe témoin que chez les prématurés traités aux IgIV ( $p < 0,05$ ) [Kanakoudi-Tsakalidou *et al.*, 1991].

Les études semblent hétérogènes au niveau du processus de recrutement des nouveau-nés ainsi qu'au niveau du protocole de traitement des IgIV employé. Il est à noter que de nombreux éléments peuvent influencer l'apparition d'infections nosocomiales chez les nouveau-nés prématurés tels que des protocoles différents l'hygiène des mains, une prise en charge différente dans les unités néonatales et une alimentation précoce. Ces facteurs peuvent être retrouvés différents selon le pays, mais aussi les centres hospitaliers.

À la suite de la recherche systématique de la littérature, 4 revues systématiques qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité des IgIV, comme traitement de prévention de septicémie chez les nouveau-nés prématurés, ont été recensées [Ohlsson et Lacy,

2013a; Jenson et Pollock, 1997; Lacy et Ohlsson, 1995; Rinaldi *et al.*, 1995]. Les 4 revues s'accordent sur le point que les IgIV diminuent légèrement, mais de manière statistiquement significative, l'incidence des cas de septicémie ou de toutes autres infections chez les nouveau-nés prématurés ( $p = 0,02$  RR = 0,85 95 % CI 0,74-0,98;  $p = 0,193$ ; RR = 0,81 95 % CI 0,67-0,97;  $p = 0,0014$  RR = 0,79 95 % CI 0,69-0,91) [Ohlsson et Lacy, 2013a; Jenson et Pollock, 1997; Lacy et Ohlsson, 1995; Rinaldi *et al.*, 1995]. Aucune différence statistiquement significative n'a par ailleurs été notée concernant le taux de mortalité dû à une infection ou à une autre cause de décès, ainsi qu'à propos de la durée de l'hospitalisation et du nombre de cas d'entérocolite nécrosante entre les nouveau-nés prématurés traités avec ou sans IgIV [Ohlsson et Lacy, 2013a]. Dans la revue systématique de Jenson et Pollock, les auteurs concluent que le faible bénéfice des IgIV comme traitement de prophylaxie de septicémie néonatale associé à une relativement grande population de nouveau-nés prématurés nécessite une analyse du rapport coût-efficacité appropriée pour justifier la prophylaxie de routine des infections néonatales par IgIV [Jenson et Pollock, 1998]. Ohlsson et Lacy ajoutent dans leur revue que l'administration des IgIV comme traitement prophylactique d'une septicémie dépendra des coûts et des valeurs attribuées aux résultats cliniques [Ohlsson et Lacy, 2013a].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV en prévention des infections chez les nouveau-nés prématurés est jugé de modéré à élevé (voir le tableau E-12 de l'annexe E).

#### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus concernant le traitement des IgIV en prévention des infections chez les nouveau-nés prématurés :
  - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du nombre d'infection, du nombre de cas d'entérocolite nécrosante, à propos de la durée d'hospitalisation et du taux de décès entre le groupe traité aux IgIV et les groupes placebo ou témoin (**niveau de preuve de modérée à élevée**).
  - Le taux d'IgG est significativement plus élevé chez les nouveau-nés avec un traitement aux IgIV comparativement à ceux qui n'ont reçu aucun traitement par Ig (**niveau de preuve élevé**).

**Tableau 16 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comme traitement prophylactique contre les infections chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparaison IgIV vs <b>placébo</b> chez les nouveau-nés prématurés <b>en prévention de maladies nosocomiales</b>								
Baker 1992 États-Unis	ECRA en double insu Multi-site	<b>Âge</b> : entre 3 et 7 jours  <b>Sexe</b> : 289 garçons / 295 filles  Nouveau-nés prématurés pesant entre 500 et 1 750 g à la naissance	n = 584 (au total 588 nouveaux-nés ont été recrutés mais 4 nourrissons sont décédés avant le traitement, soit 3 dans le groupe IgIV et 1 dans le groupe placébo)  IgIV : 287 placébo : 297	<b>IgIV</b> : 500 mg/kg lors de l'enrôlement, puis 1 semaine après et toutes les 2 semaines jusqu'à la sortie de l'hôpital ou jusqu'à 5 perfusions  <b>Comparateur</b> : placébo (5% albumine et 0,9% NaCl)	<b>Taux d'IgG</b> : avant l'enrôlement (mg/dl) après 1 semaine après 3 semaines après 5 semaines après 7 semaines après 8 semaines  <b>Pourcentage de nouveau-nés avec plus d'une infection</b> :  <b>Nombre de nouveau-nés avec au moins une infection prouvée</b> :  <b>Nombre des infections qui sont d'origine</b> : bactérienne fongique virale  <b>Nombre moyen de jours d'hospitalisation pour l'ensemble des enfants</b> :  <b>Nombre moyen de jours d'hospitalisation pour les enfants qui ont développé une infection</b> :  <b>Pourcentage d'enfants morts pendant la durée de l'étude</b> :  <b>Nombre de cas d'entérocolite nécrosante</b> :	536 ± 222 651 ± 221 549 ± 165 487 ± 141 468 ± 116 591 ± 150  6 %  70/287 (24 %)  81 (87 %) 9 (10 %) 3 (3 %)  62  80  3 %  53 (18 %)	520 ± 231 443 ± 174 303 ± 120 215 ± 101 181 ± 128 167 ± 139  10 %  104/297 (35 %)  118 (85 %) 17 (12 %) 4 (3 %)  68  101  5 %  73 (25 %)	p = 0,174 p < 0,001 p < 0,001 p < 0,001 p < 0,001 p < 0,001  p = 0,09  RR* = 0,6 95 % CI (0,4-0,8)  n.d. n.d. n.d.  p = 0,15  p = 0,02  RR* = 0,9 95 % CI (0,4-2,1)  RR* = 0,8 95 % CI (0,6-1,1) * les risques relatifs (RR) sont ajustés selon le poids à la naissance et l'âge gestationnel



Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison IgIV vs placebo chez des nouveau-nés prématurés en prévention de maladies nosocomiales</b>								
Fonaroff 1994 États-Unis	ECRA Multisite	<b>Âge médian :</b> 44 ± 25 heures de vie  <b>Sexe :</b> 1 196 garçons / 1 220 filles  Nouveau-nés pesants entre 501 et 1 500 g à la naissance	n = 2416  IgIV : 1204 groupe témoin : 1 212, soit 623 pour placebo et 589 pour aucune injection	<b>IgIV :</b> 900 mg/kg pour les enfants pesants entre 501 et 1 000 g et 700 mg/kg pour les enfants pesant de 1 001 à 1 500 g afin d'atteindre un taux d'IgG de 700 mg/dl lors de l'enrôlement et toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre un poids de 1 800 g. <b>Comparateur :</b> placebo composé de 5 % d'albumine (phase I) ou aucune injection (phase II)	<b>Phase I : placebo</b>			
					<b>Taux d'IgG à la naissance (mg/dl) :</b> Nouveau-né avec un poids à la naissance compris entre 501 et 1 000 g :	376 ± 137	377 ± 144	n.d.
					Nouveau-né avec un poids à la naissance compris entre 1 000 et 1 500 g :	542 ± 216	546 ± 218	n.d.
					<b>Taux d'IgG après 1 semaine (mg/dl) :</b>	751 ± 269	481 ± 195	p < 0,01
					<b>Incidence d'entérocolite nécosante :</b>	11,9 %	10,6 %	NS
					<b>Phase I + Phase II :</b>			
					<b>Incidence d'entérocolite nécosante :</b>	12 %	8,3 %	p = 0,036
					<b>Pourcentage d'infections nosocomiales (septicémie, méningite ou infection urinaire) :</b>	17,3 %	19,1 %	RR = 0,91 95 % CI (0,77-1,08)
					<b>Pourcentage de septicémie :</b>	15,5 %	17,2 %	p = 0,25
<b>Pourcentage de 2<sup>e</sup> infection :</b>	2,7 %	3,2 %	RR = 0,90 95 % CI (0,75-1,08)					
<b>Nombre de jour d'hospitalisation :</b>	64,2 ± 47,7	65,3 ± 58,0	NS					
<b>Pourcentage du nombre de décès :</b>	11,3 %	10,7 %	NS					
<b>Comparaison IgIV vs placebo chez des nouveau-nés en prévention de maladies nosocomiales</b>								
Clapp 1989 États-Unis	ECRA 1 seul site	<b>Âge :</b> < 48 heures de vie  <b>Sexe :</b> 87 garçons / 28 filles  Nouveau-nés prématurés avec un poids compris entre 600 g et 2 000 g	n = 115 IgIV : 56 placebo : 59	<b>IgIV :</b> 500 mg/kg pour les nouveau-nés > 1 000 g et 700 mg/kg pour les nouveau-nés < 1 000 g à la naissance, administrées pendant les 48 premières heures de la vie du nouveau-né	<b>Temps d'hospitalisation (jours) :</b>	61±44	53±44	NS
					<b>Nombre de nouveau-nés décédés :</b>	3/56	3/59	n.d.
					<b>Nombre de nouveau-nés avec une septicémie :</b>	0/56	7/59	p < 0,01

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				puis au jour 2 ou 6 si le taux d'IgG < 700 mg/dl. La dose peut être ajusté pour maintenir un taux d'IgG > 700 mg/dl  <b>Comparateur</b> : placebo	<b>Nombre de nouveau-nés qui ont développé une entérocolite nécrosante</b> :	3/56	2/59	NS
<b>Comparaison IgIV vs placebo chez des nouveau-nés prématurés en prévention de maladies nosocomiales</b>								
Magny 1991 France	ECRA Multisite	<b>Âge</b> : < 25 heures de vie  <b>Sexe</b> : aucune information  Nouveau-nés prématurés et hospitalisés avant 25 heures de vie avec un tube endotrachéal ou un cathéter ombilical	n = 235  IgIV : 120 placebo : 115	<b>IgIV</b> : 500 mg/kg administrées au jour 0, 1, 2, 3, 17 et 31  <b>Comparateur</b> : placebo (0,2 % albumine)	<b>Taux d'IgG au jour 0 (mg/dl)</b> :  <b>Taux d'IgG au jour 5 (mg/dl)</b> :  <b>Taux d'IgG au jour 30 (mg/dl)</b> :  <b>Pourcentage de nouveau-nés qui n'ont développé aucune infection nosocomiale</b> :  <b>Pourcentage de nouveau-nés qui ont développé une ou plusieurs infections nosocomiales</b> :  <b>Pourcentage de nouveau-nés qui ont développé une ou plusieurs probables infections nosocomiales</b> :  <b>Pourcentage de nouveau-nés décédés</b> :	564 ± 23  1184 ± 29  727 ± 19  46 %  29 %  25 %  5,8 %	591 ± 27  677 ± 29  428 ± 20  59 %  25 %  16 %  4,3 %	n.d.  p < 0,0001  p < 0,0001  NS  NS  NS  n.d.
<b>Comparaison IgIV vs placebo chez des nouveau-nés prématurés en prévention d'infection</b>								
Kinney 1991 États-Unis	ECRA en double insu	<b>Âge</b> : < 72 heures de vie  <b>Sexe</b> : 87 garçons / 83 filles  Nouveau-nés prématurés présentant un poids inférieur à 1 500 g	n = 170  IgIV : 88 placebo: 82	<b>IgIV</b> : 750 mg/kg dans les 72 heures suivant la naissance puis tous les 14 jours jusqu'à la sortie des soins intensifs ou à l'âge de 3 mois  <b>Comparateur</b> : placebo	<b>Nombre de nouveau-nés qui ont développé une infection bactérienne systémique</b> :  <b>Nombre de nouveau-nés qui ont développé une ou plusieurs infections localisées</b> :  <b>Temps moyen d'hospitalisation en jours</b> :  <b>Nombre moyen de jours sous antibiotique</b> :	5/88  10/88  43,1 (36,3–49,9)	5/82  7/82  46,5 (39,0-54,0)	DR = 0,4 % 95 % CI (-6,7 à +7,5 %)  n.d.  p > 0,2

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Nombre de décès :	9,4 (7,7-11,1)	9,2 (7,2-11,1)	p > 0,5
					Nombre de problèmes gastro-intestinaux (entérocolite nécrosante + gastroentérite) :	4/88	4/82	
						6/88	8/82	NS
<b>Comparaison IgIV vs placebo chez des nouveau-nés en prévention de septicémie</b>								
Bussel 1990 États-Unis (1984-1987)	ECRA 1 seul site	<b>Âge</b> : < 24 heures de vie <b>Sexe</b> : aucune information Nouveau-nés avec un poids compris entre 700 et 1 300 g à la naissance.	n = 240 mais 172 patients analysés car résultats préliminaires dont 46 exclus IgIV : 61 placebo : 65	<b>IgIV</b> : 1 g par jour sur 4 des 5 jours de la vie du nouveau-né puis une 5 <sup>e</sup> dose est administrée au jour 15 ou au jour 21 si ce n'était pas possible au jour 15 <b>Comparateur</b> : placebo (albumine)	Nombre de nourrissons qui ont développé une septicémie durant leurs 70 premiers jours de vie :  Nombre de nourrissons qui ont développé une septicémie durant leurs 30 premiers jours de vie :	20/61  9/61	23/65  16/65	NS  p = 0,065
<b>Comparaison IgIV vs placebo chez des nouveau-nés prématurés en prévention de septicémie</b>								
Sandberg 2000 Europe	ECRA Multisite	<b>Âge</b> : < 48 heures de vie <b>Sexe</b> : aucune information Nouveau-nés prématurés de moins de 33 semaines avec un taux d'IgG < 4 g/l et un poids inférieur à 2 kg à la naissance	n = 81 IgIV : 40 placebo : 41	<b>IgIV</b> : 1 g/kg aux jours 0, 3, 7, 14 et 21 de l'étude <b>Comparateur</b> : placebo (albumine)	Nombre de nouveau-nés qui ont reçu une transfusion sanguine : Nombre de nouveau-nés qui ont eu besoin de ventilation : Nombre de nouveau-nés qui ont développé une infection ou plus : Durée moyenne des infections, en jours : Durée du traitement par antibiotique, en jours : Nombre de nouveau-nés décédés :	10/40 24/40 21/40 11,9 (SD = 7,0) 12,2 (SD = 7,3) 7/40	28/41 29/41 21/41 11,7 (SD = 8,3) 11,8 (SD = 6,6) 10/41	p = 0,008 n.d. NS n.d. p > 0,05 NS
<b>Comparaison IgIV vs placebo chez des nouveau-nés prématurés en prévention d'infections nosocomiales</b>								
Weisman 1994 États-Unis	ECRA Multisite	<b>Âge</b> : < 12 heures de vie <b>Sexe</b> : 381 garçons / 372 filles Nouveau-nés prématurés de moins de 34 semaines avec un	n = 753 IgIV : 372 placebo : 381	<b>IgIV</b> : une dose de 500 mg/kg <b>Comparateur</b> : placebo (albumine)	Nombre de nouveau-nés avec une septicémie après le début du traitement :  Nombre de nouveau-nés avec une entérocolite nécrosante après le début du traitement :	179 (48 %)  16 (4,3 %)	197 (52 %)  15 (3,9 %)	NS  NS

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		poids à la naissance compris entre 500 et 2 000 g			<b>Nombre de décès dus à une infection après le début du traitement :</b>	10	6	NS
					<b>Nombre de décès dus à une entérocolite nécrosante après le début du traitement :</b>	5	3	NS
<b>Comparaison IgIV vs placebo chez des nouveau-nés prématurés en prévention d'infections</b>								
Chou 1998 Taiwan	ECRA 1 site	<b>Âge :</b> <12 heures de vie <b>Sexe :</b> aucune information  Nouveau-nés avec un poids à la naissance inférieur à 1 500 g	n = 61 IgIV : 31 placebo : 30	<b>IgIV :</b> 750-1 000 mg/kg/dose pour un nouveau-né de moins de 1 000 g et 500-750 mg/kg/dose pour un nouveau-né avec un poids compris entre 1 001 et 1 500 g, lors des 12 premières heures de vie puis toutes les 2 semaines jusqu'à ce que le patient pèse 1 800 g ou jusqu'à sa sortie de l'hôpital <b>Comparateur :</b> placebo (solution saline)	<b>Nombre de jours avant le développement de la première infection (septicémie) :</b>  <b>Nombre de jours d'hospitalisation :</b>  <b>Pourcentage de patients avec une hospitalisation supérieure à 60 jours :</b>  <b>Pourcentage de nouveau-nés qui ont développé une septicémie :</b>  <b>Pourcentage de nouveau-nés qui ont développé une entérocolite nécrosante :</b>  <b>Taux de mortalité :</b>	20,6 ± 10,3  54,2 ± 24,6  41,94 %  19,35 %  3,23 %  16,13 %	14,2 ± 7,6  58,3 ± 28,5  53,33 %  16,67 %  6,67 %  10 %	p = 0,008  NS  p = 0,446     p = 0,707
<b>Comparaison IgIV vs groupe témoin chez des nouveau-nés prématurés en prévention d'une septicémie</b>								
Tanzer 1997 Turquie	Études comparatives à répartition non aléatoire 1 seul site	<b>Âge :</b> < 24h heures de vie <b>Sexe :</b> 42 garçons / 38 filles  Nouveau-nés prématurés	n = 80 IgIV : 40 Groupe témoin : 40	<b>IgIV :</b> 500 mg/kg pour les nourrissons prématurés avec un poids > 1 500 g et 700 mg/kg pour les nourrissons avec un poids < 1 500 g aux jours 1, 2 et 8 de vie <b>Comparateur :</b> groupe témoin (aucune Ig)	<b>Taux moyen d'IgG (mg/dl) :</b> Jour 1 de vie Jour 2 de vie Jour 8 de vie Jour 12 de vie  <b>Pourcentage de nouveau-nés qui ont développé une septicémie prouvée ou suspectée :</b>  <b>Taux de mortalité dû à une septicémie :</b>	775,54 ± 51,48 1211,86 ± 75 1075 ± 85,60 1039,32 ± 37,10  12,5 %  7,5 %	679,96 ± 49,88 742,31 ± 49,95 713,10 ± 45,11 744,51 ± 33,29  40 %  27,5 %	p > 0,01 p < 0,01 p < 0,01 p < 0,01  p = 0,0190  p < 0,02

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison IgIV vs groupe témoin chez des nouveau-nés prématurés en prévention d'infections sévères</b>								
Van Overmeire 1993 Belgique	ECRA 1 seul site	<b>Âge</b> : <12 heures de vie <b>Sexe</b> : ratio garçon/fille = 1/1,1  Nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines avec un poids à la naissance inférieur à 1 500 g et se trouvant aux soins intensifs	n = 116 IgIV : 56 Groupe témoin : 60	<b>IgIV</b> : 500 mg répétées tous les jours pendant 1 semaine puis répétées chaque semaine pendant 3 semaines  <b>Comparateur</b> : groupe témoin (aucune Ig)	<b>Nombre de nourrissons qui ont développé une infection</b> :  <b>Nombre de nourrissons qui ont développé une infection sévère</b> :  <b>Nombre global de nourrissons qui ont développé une infection sévère prouvée ou probable</b> :  <b>Nombre de nourrissons qui ont développé plus d'une infection</b> :  <b>Nombre de nourrissons décédés en raison d'une infection</b> :  <b>Nombre moyen de jours d'hospitalisation</b> :  <b>Nombre de nourrissons qui ont développé une entérocolite nécrosante</b> :  <b>Nombre moyen de jours avant le développement d'une infection</b> :  <b>Taux moyen d'IgG avant le traitement (mg/dl)</b> :  <b>Taux moyen d'IgG au jour 28 du traitement (mg/dl)</b> :	13/56  6/56  19/56  0/56  2/56  80 ± 65  2/56  17,5 ± 9,6  545 ± 188  1296 ± 392	14/60  6/60  20/60  1/60  0/60  71 ± 40  3/60  22,6 ± 21,5  507 ± 224  597 ± 385	n.d.  n.d.  NS  n.d.  n.d.  NS  n.d.  NS  n.d.  p < 0,001
<b>Comparaison IgIV vs groupe témoin chez des nouveau-nés prématurés en prévention de septicémie</b>								
Didato 1988 Italie	ECRA 1 seul site	<b>Âge</b> : moins de 24 heures à 72 heures de vie <b>Sexe</b> : 38 garçons / 42 filles  Nouveau-nés prématurés avec un poids à la naissance inférieur à 2 000 g	n = 80 <b>IgIV</b> : 40 < 1 500 g = 20 1 501-2 000 g = 20  <b>Groupe témoin</b> : 40 < 1 500 g = 17 1 501-2 000 g = 23	<b>IgIV</b> : 500 mg/kg chaque semaine jusqu'à atteindre l'âge gestationnel postnatal équivalent à 36 semaines et pendant toute la période de soins intensifs.	<b>Pourcentage de nouveau-nés qui ont développé une septicémie</b> : Total : Chez des nourrissons nés avec un poids < 1 500 g : Chez des nourrissons nés avec un poids compris entre 1 501-2 000 g :	25 %  30 %  20 %	12,5 %  17,6 %  8,7 %	p = 0,25  p = 0,62  p = 0,53

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p		
				Comparateur : groupe témoin (aucune Ig)	<b>Nombre de nouveau-nés qui ont développé une septicémie et qui se trouvaient en soins intensifs :</b>  <b>Taux de mortalité dû à une septicémie :</b>	9/10 3/40	3/5 3/40	n.d. n.d.		
<b>Comparaison IgIV vs groupe témoin chez des nouveau-nés prématurés en prévention de septicémie</b>										
Atici 1996 Turquie	ECRA 1 seul site	<u>Âge</u> : < 24 heures de vie <u>Sexe</u> : 38 garçons / 38 filles  Nouveau-nés prématurés de moins de 34 semaines	n = 76 IgIV : 40 Groupe témoin : 36	<u>IgIV</u> : 0,5 g/kg <u>Comparateur</u> : groupe témoin (pas de placébo)	<b>Pourcentage de septicémie prouvée :</b>  <b>Nombre de décès à la suite d'une septicémie :</b>  <b>Nombre de décès :</b>  <b>Taux d'IgG (mg/dl) :</b> avant la transfusion après la transfusion  <b>Temps d'hospitalisation en jours :</b>	42,5 7/17 (41 %) 14/40 (35 %) 687,1 ± 258,1 952,2 ± 212 16,5 ± 7,7	80 14/29 (48 %) 16/36 (44,4 %) 766,8 ± 191,9 - 18,6 ± 8,6	p < 0,01 NS NS p > 0,05 p < 0,001 NS		
<b>Comparaison IgIV vs groupe témoin chez des nouveau-nés prématurés en prévention de septicémie</b>										
Haque 1986 Arabie Saoudite	ECRA 1 seul site	<u>Âge</u> : < 24 heures de vie <u>Sexe</u> : 94 garçons / 56 filles  Nouveau-nés prématurés entre 28 et 37 semaines	n = 150 IgIV : Groupe A = 1 injection le jour de la naissance : 50 Groupe B = 2 injections : 50 Groupe C = témoin : 50	<u>IgIV</u> : 120 mg/kg à la naissance ou aux jours 1 et 8  <u>Comparateur</u> : groupe témoin (aucune Ig)	<b>Pourcentage de nouveau-né qui ont développé une infection :</b>  <b>Pourcentage de nouveau-né qui ont développé une infection et qui en sont décédés :</b>	1 dose IgIV à J1 4 % 0 % (0/2)	2 doses IgIV à J1 et J8 4 % 0 % (0/2)	16 % 25 % (2/8)	p < 0,005 p < 0,001	
<b>Comparaison IgIV vs groupe témoin chez des nouveau-nés prématurés ou aux soins intensifs en prévention de septicémie</b>										
Chirico 1987 Italie	ECRA 1 seul site	<u>Âge</u> : < 24 heures de vie <u>Sexe</u> : 76 garçons / 57 filles  Nouveau-nés prématurés de moins de 34 semaines avec un poids inférieur à 1 500 g ou nouveau-nés non prématurés avec un poids supérieur à 1 500 g recevant des	n = 133 IgIV : 68 Nouveau-nés < 1 500 g = 43 Nouveau-nés > 1 500 g en soins intensifs = 25  Groupe témoin : 65 Nouveau-nés < 1 500 g = 40 Nouveau-nés > 1 500 g en soins intensifs = 25	<u>IgIV</u> : 500 mg/kg 1 fois par semaine pendant 1 mois chez les nourrissons > 1 500 g ou durant la période aux soins intensifs <u>Comparateur</u> : groupe témoin (aucune Ig)	<b>Pourcentage de nouveau-nés avec une infection :</b>  <b>Pourcentage de nouveau-nés avec une septicémie :</b>  <b>Pourcentage de nouveau-nés avec une entérocolite nécrotique :</b>  <b>Pourcentage de nouveau-nés avec une pneumonie :</b>	< 1 500 g 51 % 5 % 2 % 33 %	> 1 500 g 32 % 0 % 0 % 16 %	< 1 500 g 77 % 20 % 10 % 40 %	> 1 500 g 52 % 8 % 0 % 28 %	p < 0,02 p < 0,05 NS NS NS NS

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats					
						IglV		Comparateur		Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
		soins intensifs et une assistance ventilatoire			<b>Pourcentage de nouveau-nés avec une infection urinaire :</b> <b>Pourcentage de décès :</b> <b>Pourcentage de décès dus à une infection :</b> <b>Pourcentage de décès dus à un syndrome de détresse respiratoire, une hypoxie du système nerveux central, une ischémie ou une hémorragie :</b>	9 %	16 %	10 %	12 %	NS	NS
						16 %	0 %	32 %	8 %	p < 0,08	NS
						2 %	0 %	15 %	0 %	p < 0,04	NS
						14 %	0 %	17 %	8 %	NS	NS
<b>Comparaison IglV vs groupe témoin chez des nouveau-nés en prévention de septicémie</b>											
Stabile 1988 Italie	ECRA 1 seul site	<b>Âge :</b> < 48 heures de vie <b>Sexe :</b> 87 garçons / 28 filles Nouveau-nés prématurés de moins de 34 semaines ou avec un poids inférieur à 1 500 g à la naissance	n = 94* IglV : 40 Groupe témoin : 40 *14 exclusions : groupe IglV : 6 Groupe témoin : 8	<b>IglV :</b> 500 mg/kg au jour 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28 de vie. <b>Comparateur :</b> groupe témoin (aucune Ig)	<b>Pourcentage de septicémie :</b> <b>Pourcentage de septicémie très probable :</b> <b>Pourcentage de mortalité par septicémie :</b> <b>Pourcentage de mortalité total pendant les 40 premiers jours de vie :</b> <b>Pourcentage d'infection mineure :</b>	12,5 %		7,5 %		p > 0,1	
						5 %		10 %		p > 0,1	
						12,5 %		7,5 %		p > 0,1	
						17,5 %		17,5 %		n.d.	
						35 %		40 %		p > 0,05	
<b>Comparaison IglV vs groupe témoin chez des nouveau-nés prématurés en prévention d'infections</b>											
Kanakoudi-Tsakalidou 1991 Grèce	Études comparatives à répartition non aléatoire 1 site	<b>Âge :</b> naissance <b>Sexe :</b> 34 garçons / 32 filles Nouveau-nés pesant entre 1 000 et 2 000 g à la naissance	n = 109 mais 43 participants ont été perdus de vue IglV : 33 (20 avec une administration unique et 13 avec 2 administrations) groupe témoin : 33	<b>IglV :</b> 500 mg/kg durant la première journée de vie puis tous les 10 jours tout au long de la période à risque (période d'intubation endotrachéale ou vaisseau ombilical) <b>Comparateur :</b> groupe témoin (aucune Ig)	<b>Nombre de nouveau-nés qui ont développé une septicémie :</b> <b>Pourcentage de nouveau-nés avec un taux d'IgG &gt; 7 g/l :</b> 10 jours après la naissance 30 jours après la naissance <b>Nombre d'enfants avec une hypogammaglobulinémie (IgG &lt; 2 g/l) 3 mois après leur naissance :</b>	3/33		5/33		p > 0,05	
						82 %		48 %		p < 0,01	
						51,5 %		6 %		p < 0,001	
						3/33		11/33		p < 0,05	
<b>Comparaison IglV vs groupe témoin chez des nouveau-nés prématurés en prévention de septicémie</b>											

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						IgIV		Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Ratrisawadi 1991 Thaïlande (1988-1990)	ECRA 1 seul site	<b>Âge</b> : naissance <b>Sexe</b> : 51 garçons / 51 filles Nouveau-nés prématurés pesant entre 1 000 et 1 500 g à la naissance	n = 102 IgIV : 34 nouveau-nés traités avec une dose de 250 mg/kg et 34 nouveau-nés traités avec une dose de 500 mg/kg groupe témoin : 34	<b>IgIV</b> : 250 ou 500 mg/kg administrées dans les 4 heures suivant la naissance <b>Comparateur</b> : groupe témoin (aucune Ig)	<b>Taux d'IgG (mg/dl)</b> : A la naissance  2 heures après l'administration  24 heures de vie  7 jours de vie  <b>Nombre de cas de septicémie</b> :  <b>Efficacité du traitement</b> :  <b>Nombre moyen de jours avant le développement d'une septicémie</b> :  <b>Taux de décès</b> :	250 mg/kg 522,95 ± 293,93  869,17 ± 238,17  759,29 ± 212,45  605,69 ± 272,24  5 (14,7 %)  61,5 %  3 (2-5)  1 (2,9 %)	500 mg/kg 704,33 ± 276,45  1 296,5 ± 606,6  985,67 ± 440,55  88,67 ± 420,46  5 (14,7 %)  61,5 %  5 (2-7)  2 (5,9 %)	587,5 ± 185,95    487,83 ± 168,42  380,75 ± 199,83  13 (38,2 %)	500 mg/kg vs 250 mg/kg p < 0,01 500 mg/kg vs aucune Ig p < 0,01  avant vs après IgIV pour chaque groupe p < 0,01  avant vs après IgIV p < 0,01 pour les 3 groupes avant vs après IgIV p < 0,01 pour les 3 groupes  p < 0,05    n.d.  n.d.



## Utilisation des IgIV pour le traitement d'infections ou de septicémie

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir au total 3 ECRA [INIS Collaborative Group *et al.*, 2011; Ahmed *et al.*, 2006; Conway *et al.*, 1990] et un ECRNA [Sidiropoulos *et al.*, 1986] qui ont évalué l'efficacité des IgIV comme traitement complémentaire aux antibiotiques dans le cas d'une septicémie chez des nourrissons prématurés. Un ECRA a été conduit en double insu en raison de l'administration d'un placebo dans le groupe de comparaison [INIS Collaborative Group *et al.*, 2011] et les trois autres études ont comparé l'efficacité des IgIV chez un groupe de nouveau-nés qui n'avaient reçu aucun traitement complémentaire par IgIV [Ahmed *et al.*, 2006; Conway *et al.*, 1990; Sidiropoulos *et al.*, 1986]. Les IgIV étaient administrées durant les premiers jours de vie de l'enfant à des doses variant de 0,2 g/kg à 1 g/kg. Ces quatre études ont analysé au total le cas de 3 721 nouveau-nés prématurés ou à terme présentant une septicémie avérée ou suspectée.

Les résultats des études sont plutôt partagés quant au taux décès. L'ECRA réalisée par le groupe collaboratif d'étude internationale d'immunothérapie néonatale a analysé l'efficacité des IgIV comme traitement complémentaire aux antibiotiques chez des nouveau-nés présentant une septicémie prouvée ou suspectée [INIS Collaborative Group *et al.*, 2011]. Les résultats obtenus sur 3 493 prématurés n'ont indiqué aucune différence statistiquement significative pour le taux de décès ou le taux d'invalidité majeur à l'âge de 2 ans entre le groupe qui avait reçu des IgIV et le groupe placebo (RR = 1,00 95 % CI (0,92-1,08)). Il est à noter cependant que le nombre de cas de septicémies confirmées est de seulement de 26 % dans les deux groupes. Le nombre de pneumonies et d'entérocolites nécrosantes est également similaire entre les nourrissons traités avec IgIV et ceux traités avec un placebo [INIS Collaborative Group *et al.*, 2011]. *A contrario*, les résultats de deux autres études mettent en évidence une diminution statistiquement significative du taux de décès chez les nouveau-nés prématurés présentant une suspicion de septicémie ( $p = 0,006$ ) [Ahmed *et al.*, 2006] ou une septicémie confirmée ( $p = 0,04$ ) [Sidiropoulos *et al.*, 1986] entre le groupe traité par IgIV et le groupe témoin. Néanmoins, cette différence n'est plus statistiquement significative si les nouveau-nés à terme sont pris en considération dans l'analyse ( $p = 0,16$ ) [Sidiropoulos *et al.*, 1986].

En ce qui concerne les hospitalisations, les études sont également partagées. Les résultats d'une étude mettent en évidence une durée identique d'hospitalisation entre le groupe traité aux IgIV et le groupe placebo [INIS Collaborative Group *et al.*, 2011], alors que les résultats des deux autres études mettent en évidence une diminution statistiquement significative de la période d'hospitalisation en faveur des IgIV comparativement au groupe témoin ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,001$ ) [Ahmed *et al.*, 2006; Conway *et al.*, 1990]. Toutefois, Conway et ses collaborateurs indiquent que le nombre de nouveau-nés avec une infection prouvée ou une entérocolite nécrosante était plus important dans le groupe de nouveau-nés qui n'avaient reçu aucune Ig comparativement à ceux traités aux IgIV [Conway *et al.*, 1990].

Dans l'ECRA de Conway, le taux d'IgG a été mesuré tout au long du traitement. Les résultats obtenus mettent en évidence une augmentation statistiquement significative du taux sérique d'IgG entre les nouveau-nés traités aux IgIV et ceux qui n'avaient reçu aucune Ig, à 3 (6,0 g/l versus 4,63 g/l,  $p = 0,06$ ) et 6 semaines (4,18 g/l versus 2,91 g/l,  $p = 0,01$ ) après le début du traitement [Conway *et al.*, 1990].

À la suite de la recherche systématique de la littérature, trois revues systématiques qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité des IgIV, comme traitement des septicémies chez les nouveau-nés prématurés, ont été recensées [Ohlsson et Lacy, 2013b; Jenson et Pollock, 1998; Lacy et Ohlsson, 1995]. Comme dans les études primaires citées ci-dessus, les résultats des méta-analyses sont également plutôt partagés. Les résultats de deux méta-analyses, publiées dans les années 90, montrent une diminution statistiquement significative du taux de mortalité à la suite d'une septicémie chez les nouveau-nés prématurés traités aux IgIV comparativement à ceux qui n'avaient reçu aucun traitement par Ig ( $p = 0,007$ ; RR = 0,38 95 % CI 0,12-1,19) [Jenson et Pollock, 1998; Lacy et Ohlsson, 1995]. *A contrario*, les résultats de la revue systématique d'Ohlsson et Lacy, publiée en 2013, n'indiquent aucune réduction du taux de décès ou du nombre de cas d'invalidités majeures à 2 ans chez les nouveau-nés atteints de septicémie et traités aux IgIV comparativement à ceux qui n'avaient reçu aucun traitement complémentaire par Ig [Ohlsson et Lacy, 2013b]. Les auteurs concluent que l'administration de routine d'IgIV pour prévenir le décès des nouveau-nés avec une septicémie ou une infection néonatale prouvée n'est pas recommandée.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV comme traitement complémentaire aux antibiotiques chez les nouveau-nés prématurés atteints d'une septicémie prouvée ou suspectée est jugé faible pour tous les résultats rapportés (voir le tableau E-13 de l'annexe E).

#### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus dans les cas de traitement des septicémies chez les nouveau-nés prématurés :
  - Une grande incohérence des résultats existe entre les résultats des études. Toutefois, l'étude avec un devis de meilleure qualité ne montre aucune différence statistiquement significative dans le groupe traité aux IgIV comparativement au groupe placebo concernant le taux de décès et de la durée de l'hospitalisation chez des nouveau-nés prématurés avec une septicémie (**niveau de preuve faible**).
  - Le taux d'IgG est significativement plus élevé chez les nouveau-nés qui ont reçu un traitement par IgIV comparativement à aucun traitement par Ig (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 17 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comme traitement contre les infections chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison IgIV vs placebo chez des nouveau-nés prématurés pour le traitement d'infections</b>								
INIS Collaborative Group 2011 International	ECRA Multisite	<b>Âge médian</b> : 204 heures de vie <b>Sexe</b> : 2000 garçons / 1 493 filles  Nouveau-nés de moins de 1 500 g ayant reçu des antibiotiques comme traitement ou prévention d'infections sévères	n = 3493  IgIV : 1759 placebo : 1734	<b>IgIV</b> : 500 mg/kg lors de l'enrôlement et répétées après 48 heures  <b>Comparateur</b> : placebo (0,2 % albumine solubilisée dans une solution saline)	<b>Pourcentage d'enfants mort ou avec des invalidités majeures à l'âge de 2 ans</b> :  <b>Taux de décès avant l'âge de 2 ans</b> :  <b>Nombre de cas de septicémie confirmés</b> :  <b>Nombre de cas de pneumonie</b> :  <b>Nombre de nouveaux épisodes d'entérocolite nécrosante</b> :  <b>Durée médiane des hospitalisations (jours)</b> :	39 %  18,3 %  26,2 %  12,7 %  7,5 %  64	39 %  17,6 %  26,4 %  12,7 %  6,9 %  64	RR = 1,00 95 % CI (0,92-1,08)  RR = 1,04 95 % CI (0,90-1,20)  RR = 0,99 95 % CI (0,89 – 1,11) RR = 1,00 95 % CI (0,84-1,19)  RR = 1,08 95 % CI (0,85-1,37)  s.o.
<b>Comparaison IgIV vs groupe témoin chez des nouveau-nés prématurés pour le traitement de septicémies</b>								
Ahmed 2006 Bangladesh	ECRA 1 seul site	<b>Âge</b> : 3 à 19 jours de vie <b>Sexe</b> : 51,7% garçons / 48,3 % filles  Nouveau-nés prématurés de moins de 33 semaines avec une suspicion de septicémie	n = 60  IgIV : 30 Groupe témoin : 30	<b>IgIV</b> : 500 mg/kg chaque jour pendant 3 jours consécutifs <b>Comparateur</b> : groupe témoin traité uniquement par antibiotique	<b>Nombre moyen de jours d'hospitalisation</b> :  <b>Taux de mortalité (%)</b> :	<b>Antibiotique + IgIV</b>  14,53 ± 3,88  13,3 %	<b>Antibiotique</b>  18,30 ± 6,88  33,3 %	p < 0,05  p = 0,06
<b>Comparaison IgIV vs groupe témoin chez des nouveau-nés prématurés pour le traitement d'infections</b>								
Conway 1990 Royaume-Uni	ECRA Multisite	<b>Âge</b> : < 48 heures de vie <b>Sexe</b> : aucune information  Nouveau-nés prématurés de moins de 30 semaines	n = 66*  IgIV : 34 Groupe témoin : 32  * 11 exclus	<b>IgIV</b> : 200 mg/kg avant 48 heures de vie puis toutes les 3 semaines jusqu'à la sortie des soins intensifs <b>Comparateur</b> : groupe témoin traité uniquement par antibiotique	<b>Pourcentage de nouveau-nés qui ont développé une infection prouvée</b> :  <b>Pourcentage de nouveau-nés qui ont développé une infection prouvée par une culture bactérienne ou un autre test</b> :	<b>Antibiotique + IgIV</b>  28 %  28 %	<b>Antibiotique</b>  54 %  65 %	p = 0,09  p = 0,01

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					<b>Pourcentage de nouveau-nés qui ont développé une entérocolite nécrosante :</b>	0 %	14 %	p = 0,09
					<b>Nombre de nouveau-nés qui ont reçu un traitement antibiotique 48 heures après leur naissance :</b>	16/34	22/32	n.d.
					<b>Taux moyen d'IgG (g/l) :</b> après 3 semaines après 6 semaines	6,0 4,18	4,63 2,91	p = 0,06 p = 0,01
					<b>Temps médien passé en néonatalogie par les nourrissons (jours) :</b>	35 (11-107)	58 (25-161)	p = 0,001
<b>Comparaison IgIV vs groupe témoin chez des nouveau-nés à terme ou prématurés pour le traitement de septicémies</b>								
Sidiropoulos 1986 Suisse	Étude comparative randomisée non aléatoire 1 seul site	<b>Âge :</b> aucune information <b>Sexe :</b> aucune information  Nouveau-nés prématurés ou à terme avec un fort risque de septicémie	n = 82 35 enfants avec une infection et 47 sans bactéries détectables  IgIV : 20 Groupe témoin : 15	<b>IgIV :</b> 500 mg pour les nourrissons prématurés et 1 g pour les nourrissons à terme, répétées tous les jours pendant 6 jours en complément d'un traitement antibiotique <b>Comparateur :</b> groupe témoin traité uniquement par antibiotique	<b>Nombre de nourrissons décédés après une septicémie confirmée :</b> Nouveau-nés à terme ou prématurés : Nouveau-nés prématurés :  <b>Nombre de nourrissons décédés sans détection de bactéries :</b>	<b>Antibiotique + IgIV</b>  2/20 (10 %) 1/13  2/21	<b>Antibiotique</b>  4/15 (26 %) 4/9  4/26	p = 0,16 p = 0,04  n.d.

#### 2.2.2.5. Associée à la malnutrition

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une hypogammaglobulinémie secondaire associée à la malnutrition n'a été retenue.

### 2.3. Innocuité des IgIV

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

Lors de la recherche documentaire sur l'efficacité d'un traitement par IgIV pour les indications immunologiques à l'étude dans le présent rapport, 23 études primaires évaluant l'innocuité des IgIV ont été répertoriées, soit 12 ECRA, 2 études contrôlées non randomisées, 2 études de cohorte et 7 études quasi expérimentales comparatives avant-après. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 18.

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

Au total, 5 études quasi expérimentales comparatives avant-après et 1 étude de cohorte comprenant une étude non comparative avant-après ont rapporté des données sur l'innocuité durant la période de traitement aux IgIV. En outre, les participants ne recevaient aucun traitement durant la période précédant le traitement par IgIV. Dans ces études, la fréquence des effets indésirables (EI) a varié entre 0 % et 25,8 % [Olinder-Nielsen *et al.*, 2007; Bayrakci *et al.*, 2005; De Gracia *et al.*, 2004; Quartier *et al.*, 1999; Ogi *et al.*, 1994; Silk *et al.*, 1990]. Lorsque la nature des EI était précisée, ceux-ci étaient généralement locaux ou systémiques légers (fatigue, fièvre, frissons, céphalée, vertiges ou nausées) [Olinder-Nielsen *et al.*, 2007; Silk *et al.*, 1990].

##### 2.3.1.2. IgIV comparativement à un autre traitement

Une étude quasi expérimentale comparative avant-après a rapporté des données comparant l'innocuité des IgIV durant une période de 12 mois à un traitement comprenant soit l'*oral immunomodulator bacterial extract* ou la pénicilline G benzathine reçue durant une période de 12 mois précédant le traitement par IgIV. Les auteurs rapportent que 20 % des participants ont vécu des EI légers (fièvre, céphalée ou nausées) durant la période de traitement par IgIV, alors qu'aucun effet indésirable n'a été rapporté durant la période de traitement par *oral immunomodulator bacterial extract* ou par pénicilline G benzathine [Genel et Kutukculer, 2003].

##### 2.3.1.3. IgIV comparativement aux IgIM

Deux études primaires, soit une étude quasi expérimentale comparative avant-après et une étude de cohorte ont rapporté des données sur l'innocuité des IgIV alors que le groupe de comparaison recevait des IgIM. Dans l'étude quasi expérimentale comparative avant-après, les auteurs mentionnent des EI durant la période de traitement aux IgIV, soit lors de 2,46 % des infusions ou de 10 infusions sur un total de 407, qui ont donné lieu aux effets indésirables suivants : myalgie, frissons, injection de la conjonctive, céphalée, douleurs abdominales, nausées et fièvre. Les auteurs ne rapportent cependant

pas de données sur l'innocuité pour la période de traitement aux IgIM [Cunningham-Rundles *et al.*, 1984]. Dans l'étude de cohorte, 1,40 % des infusions d'IgIV ont engendré des EI, soit dans le cas de 8 infusions sur un total de 573, qui ont donné lieu aux effets indésirables suivants : frissons, *flushing*, céphalée, nausées et douleurs à la poitrine. Encore une fois, les auteurs ne rapportent pas la fréquence des effets indésirables dans les deux groupes de comparaison comportant des personnes traités au IgIM ou qui n'avaient reçu aucun traitement de remplacement par Ig [Liese *et al.*, 1992].

#### **2.3.1.4. IgIV comparativement à aucun traitement dans un groupe témoin**

Les auteurs de 4 ECRA et de 2 études contrôlées non randomisées évaluant l'efficacité des IgIV comparativement à un groupe témoin qui n'avait reçu aucun traitement par IgIV, ont rapporté une absence d'EI dans le groupe qui avait reçu des IgIV, sans rapporter de résultats d'innocuité pour le groupe témoin [Tanzer *et al.*, 1997; Atici *et al.*, 1996; Kanakoudi-Tsakalidou *et al.*, 1991; Didato *et al.*, 1989; Stabile *et al.*, 1988; Chirico *et al.*, 1987]. Dans l'étude de Van Overmeire et ses collaborateurs, les auteurs ont mentionné la présence d'EI lors de 0,18 % des infusions d'IgIV soit à l'occasion de 1 infusion sur un total de 560, qui a mené à une hypotension peu après l'administration. L'innocuité dans le groupe témoin n'a cependant pas été abordée dans l'article [Van Overmeire *et al.*, 1993].

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

Les auteurs de 6 ECRA ont comparé l'innocuité des IgIV à celle d'un placebo. Dans l'étude de Baker, les effets indésirables ont été rapportés lors de 0,44 % des infusions d'IgIV, soit à l'occasion de 5 infusions sur un total de 1 125 avec pour caractéristiques, des variations légères de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, de la température corporelle ou avec une surcharge de fluides et lors de 0,43 % des infusions dans le groupe placebo, soit à l'occasion de 5 infusions sur un total de 1 163 [Baker *et al.*, 1992]. Dans l'étude de Clapp, une administration d'IgIV sur un total de 206 a donné lieu à une tachycardie et à une diminution transitoire de la tension artérielle, avec une résolution spontanée par la suite [Clapp *et al.*, 1989]. De plus, il n'y avait pas de différence quant à la durée de la photothérapie entre les groupes qui avaient reçu des IgIV et ceux qui avaient reçu le placebo, suggérant ainsi qu'aucun degré significatif d'hémolyse n'a été observé [Clapp *et al.*, 1989]. De leur côté, Weisman et ses collaborateurs rapportent, dans les résultats de leurs études, des EI de nature non précisée lors de l'administration d'IgIV chez 2 patients et lors de l'administration d'un placebo chez 4 patients [Weisman *et al.*, 1994]. Néanmoins, ils mentionnent que la tolérance était comparable dans les deux groupes. Dans le groupe qui a reçu des IgIV, la fréquence cardiaque des participants était plus lente pendant l'administration des Ig qu'avant celle-ci et la tension artérielle systolique était également plus élevée durant les deux heures suivant l'administration des IgIV qu'avant celle-ci [Weisman *et al.*, 1994]. Dans l'étude de Fanaroff et ses collaborateurs, il y a eu arrêt de la transfusion chez 10 enfants recevant des IgIV et chez 11 enfants recevant un placebo en raison d'épisodes de tachycardie ou d'un changement aigu dans la tension artérielle [Fanaroff *et al.*, 1994]. L'INIS Collaborative Group rapporte 12 effets indésirables sérieux dans le

groupe recevant des IgIV comparativement à 10 effets indésirables sérieux dans le groupe recevant un placebo (les effets indésirables sérieux rapportés dans le groupe IgIV étaient : hypotension/faibles saturations (n = 2), hémorragie pulmonaire (n = 3), hémolyse (n = 1), tachycardie (n = 1), élévation des niveaux de sodium (n = 1), anémie hémolytique (n = 2), ascite abdominale (n = 1), persistance du canal artériel (*patent ductus arteriosus*) (n = 1). Ceux rapportés dans le groupe placebo étaient : entérocolite nécrosante (n = 3), hyperglycémie/suspicion d'entérocolite nécrosante (n = 1), diagnostic de surdité à 2 ans (n = 1), profonde hypotension/hypoxie cérébrale (n = 1), bradycardie/cyanose (n = 1), tachycardie (n = 1), rash (n = 1), leucémie myéloïde aiguë diagnostiquée à 11,5 mois (n = 1)) [INIS Collaborative Group *et al.*, 2011]. Finalement, dans l'étude de Kinney et ses collaborateurs, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre le groupe qui avait reçu ses IgIV et celui qui avait reçu un placebo concernant la fréquence des EI suivants : acidose, apnée, tachypnée, désaturation en oxygène, fièvre, léthargie, tachycardie, bradycardie, vomissements, distension abdominale, hyperglycémie et hypoglycémie [Kinney *et al.*, 1991].

**Tableau 18 Synthèse des résultats sur l'innocuité des IgIV en comparaison avec un placebo ou un traitement aux IgIM ou à aucun traitement pour les déficits immunitaires primaires et secondaires**

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
<b>Comparateur : aucun traitement dans le cadre d'une étude quasi expérimentale comparative avant-après</b>								
Bayracki 2005 Turquie  (1984 à 2000)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (agammaglobulinémie liée au chromosome X, déficit immunitaire commun variable, syndrome d'hyper IgM)	n = 46 enfants	<b>IgIV :</b> Dose moyenne : 370 mg/kg (155-600) toutes les 2 ou 3 ou 4 semaines  <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV	EI	-Dans tout le groupe : 5,8 % -Agammaglobulinémie liée au chromosome X : 1,5 % -Déficit immunitaire commun variable : 5,5 % -Syndrome d'hyper IgM : 14,4 %	S.O.	S.O.	La nature des effets indésirables n'est pas précisée.
Quartier 1999 France  (1982-1993)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (agammaglobulinémie liée au chromosome X)	n = 31	<b>IgIV :</b> dose moyenne 380-390 mg/kg toutes les 3 semaines  <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV	EI	8 patients ont eu des réactions indésirables légères	S.O.	S.O.	La nature des effets indésirables n'est pas précisée.
De Gracia 2004 Espagne  (1994-2001)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (déficit immunitaire commun variable)	n = 24	<b>IgIV :</b> 200-300 mg/kg toutes les semaines pendant les 3 premières semaines puis de 205 à 372 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 2 ans  <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par IgIV ou après les 3 premières semaines de traitement par IgIV	EI	61 infusions / 888 (6,8 %) (effets mineurs et attendus)	S.O.	S.O.	La nature des effets indésirables n'est pas précisée.
Olinder-Nielsen 2007 Suède	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (déficit en sous-classe IgG)	n = 132	<b>Ig :</b> environ 100 mg/kg/semaine  <b>Comparateur :</b> avant le début du traitement par Ig	EI	- 30 personnes / 132 avec au moins un effet indésirable Réaction locale : n = 6 Réaction systémique : n = 24 (légère : n = 13 modérées : n = 8 sévères : n = 3) - 5 personnes / 132 ont cessé le traitement par Ig en raison d'un effet indésirable.	S.O.	S.O.	Réactions systémiques légères : fatigue, céphalée, vertiges, nausées Réactions systémiques modérées : dyspnée, douleurs à la poitrine, flushing, tachycardie, douleurs abdominales, diarrhée, frissons Réactions systémiques sévères : réaction anaphylactique, combinaison de vertiges, de nausées et de gonflement de la gorge



Auteur, Année, Pays	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Silk 1990 États-Unis	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (déficit en IgG2)	n = 9	<b>IgIV</b> : 300-400 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines (dose et fréquence selon la réponse clinique) <b>Comparateur</b> : avant le début du traitement par Ig	EI	4 infusions / 152 ont mené à un effet indésirable chez 4 enfants	S.O.	S.O.	Fièvre, frissons, rash non-urticairre transitoire
Ogi 1994 Japon  (1989-1993)	Étude de cohorte comprenant une étude quasi expérimentale comparative avant-après  (hypogammaglobulinémie à la suite d'un syndrome néphrotique)	n = 36	<b>IgIV</b> : 10 à 15 grammes toutes les 4 semaines jusqu'à un retour du taux d'IgG à 600 mg/dL ou plus <b>Comparateur</b> : -avant le début du traitement par IgIV OU -personnes avec un taux d'IgG ≥ 600 mg/dl qui n'ont pas reçu d'IgIV	EI	Aucun effet indésirable sur l'ensemble des infusions	S.O.	S.O.	La nature des effets indésirables n'est pas précisée.
<b>Comparateur</b> : autre traitement dans le cadre d'une étude non-comparative avant-après								
Genel 2003 Turquie  (2000-2002)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (déficit en IgA et/ou en sous-classe IgG)	n = 10	<b>IgIV</b> : 400 mg/kg toutes les 4 semaines <b>Comparateur</b> : période de 12 mois précédant la phase de randomisation pendant laquelle chaque participant a reçu un <i>oral immunomodulator bacterial extract</i> ou un traitement par pénicilline G benzathine	EI	2 personnes / 10 ont eu des effets indésirables légers (20 %)	0 personnes / 10	Non calculé	Fièvre, céphalée, nausées
<b>Comparateur</b> : IgIM								
Cunningham 1984 États-Unis  (période non précisée)	Étude non-comparative avant et après  (agammaglobulinémie liée au chromosome X, déficit immunitaire commun variable, thymome et agammaglobulinémie)	n = 21	<b>IgIV</b> : 300 mg/kg toutes les 3 semaines <b>IgIM</b> : 40-60 mg/kg toutes les 2 à 3 semaines	EI	Dans tout le groupe : 10 infusions / 407	S.O.	S.O.	Myalgie, frissons, injection de la conjonctive, céphalée, douleurs abdominales, nausées, fièvre (1 épisode)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Liese 1992 Allemagne (1965-1990)	Étude de cohorte  (agammaglobulinémie liée au chromosome X)	n = 29	<b>IgIV :</b> 200 mg/kg toutes les 3 semaines (faible dose) ou 350-600 mg/kg toutes les 3 semaines (haute dose) <b>IgIM :</b> < 100 mg/kg toutes les 3 semaines <b>Troisième comparateur :</b> aucun traitement par Ig.	EI	8 réactions indésirables / 573 infusions (7 dans le groupe des faibles doses d'IgIV et 1 dans le groupe des hautes doses d'IgIV)	Aucun résultat rapporté pour les deux groupes de comparaison	S.O.	Frissons, <i>flushing</i> , céphalée, nausées, douleurs à la poitrine
<b>Comparateur : aucun traitement</b>								
Tanzer 1997 Turquie	Études comparatives à répartition non aléatoire  (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 80	<b>IgIV :</b> 500 mg/kg pour les nourrissons prématurés avec un poids > 1 500 g et 700 mg/kg pour les nourrissons avec un poids < 1 500 g aux jours 1, 2 et 8 de vie <b>Comparateur :</b> groupe témoin sans IgIV	EI	0	Non rapporté	S.O.	S.O.
Didato 1988 Italie	ECRA  (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 80	<b>IgIV :</b> 500 mg/kg chaque semaine jusqu'à atteindre l'âge gestationnel postnatal équivalent à 36 semaines et pendant toute la période de soins intensifs. <b>Comparateur :</b> groupe témoin sans IgIV	EI	0	Non rapporté	S.O.	S.O.
Atici 1996 Turquie	ECRA  (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 76	<b>IgIV :</b> 0,5 g/kg <b>Comparateur :</b> groupe témoin sans IgIV	EI	0	Non rapporté	S.O.	S.O.
Stabile 1988 Italie	ECRA  (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 94	<b>IgIV :</b> 500 mg/kg aux jours 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28 de vie. <b>Comparateur :</b> groupe témoin sans IgIV	EI	0	Non rapporté	S.O.	S.O.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec IglV
					IglV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Kanakoudi-Tsakalidou 1991 Grèce	Études comparatives à répartition non aléatoire (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 66	<b>IglV</b> : 500 mg/kg lors de la première journée de vie puis tous les 10 jours tout au long de la période à risque (période d'intubation endotrachéale ou vaisseau ombilical) <b>Comparateur</b> : aucun IglV	EI	0	Non rapporté	S.O.	S.O.
Van Overmeire 1993 Belgique	ECRA (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 116	<b>IglV</b> : 500 mg répétées tous les jours pendant 1 semaine puis répétées chaque semaine pendant 3 semaines <b>Comparateur</b> : groupe témoin sans IglV	EI	1 / 560 infusions	Non rapporté	S.O.	Hypotension peu de temps après l'administration
Chirico 1987 Italie	ECRA (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 133	<b>IglV</b> : 500 mg/kg une fois par semaine pendant 1 mois chez les nourrissons > 1 500 g ou durant la période de soins intensifs <b>Comparateur</b> : groupe témoin sans IglV	EI	0	Non rapporté	S.O.	S.O.
<b>Comparateur</b> : placebo								
Baker 1992 États-Unis	ECRA double-insu (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 584	<b>IglV</b> : 500 mg/kg lors de l'enrôlement, puis 1 semaine après et toutes les 2 semaines ensuite jusqu'à la sortie de l'hôpital ou la fin de la perfusion <b>Comparateur</b> : placebo (5 % d'albumine et 0,9 % de NaCl)	EI	5 infusions / 1 125	5 infusions / 1 163	Non calculé	Variations légères de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque ou de la température corporelle ou surcharge de fluide
Fanaroff 1994 États-Unis	ECRA (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 2416	<b>IglV</b> : 900 mg/kg pour les enfants pesant entre 501 et 1 000 g et 700 mg/kg pour les enfants	EI	Arrêt des infusions : n = 10 enfants	Arrêt des infusions : n = 11 enfants	Non calculé	Les infusions ont été arrêtées en raison de tachycardie ou de changements aigus de la tension artérielle

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
			pesant de 1 001 à 1 500 g afin d'atteindre un taux d'IgG de 700 mg/dl. Les IgIV ont été administrées à l'enrôlement, puis toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre un poids de 1 800 g. <b>Comparateur :</b> placebo composé de 5 % d'albumine (phase I) ou aucune injection (phase II)					
Weisman 1994 USA	ECRA (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 753	<b>IgIV :</b> une dose de 500 mg/kg <b>Comparateur :</b> placebo (albumine)	EI	2 infusions	4 infusions	Non calculé	IgIV : fréquence cardiaque plus lente pendant l'infusion qu'avant celle-ci ( $p \leq 0,02$ ) et tension artérielle systolique plus élevée pendant deux heures après l'infusion qu'avant celle-ci ( $p \leq 0,01$ ), mais les auteurs spécifient que les deux groupes ont toléré les infusions de façon similaire (données fournies sur demande)  La nature des effets indésirables associés aux 6 infusions n'est pas précisée.
INIS Collaborative Group 2011 International	ECRA double insu (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 3 493	<b>IgIV :</b> 500 mg/kg lors de l'enrôlement et répétées après 48 heures <b>Comparateur :</b> placebo (0,2 % d'albumine solubilisée dans une solution de saline)	EI	12 effets indésirables sérieux, y compris 2 morts	10 effets indésirables sérieux, y compris 4 morts	Non calculé	Pour les effets indésirables sérieux : IgIV : hypotension/faibles saturations (n = 2), hémorragie pulmonaire (n = 3), hémolyse (n = 1), tachycardie (n = 1), élévation des niveaux de sodium (n = 1), anémie hémolytique (n = 2), ascite abdominale (n = 1), <i>patent ductus arteriosus</i> (n = 1) placebo : entérocolite nécrosante (n = 3), hyperglycémie/suspicion d'entérocolite nécrosante (n = 1), diagnostic de surdité à 2 ans (n = 1), profonde hypotension/hypoxie cérébrale (n = 1), bradycardie/cyanose (n = 1), tachycardie (n = 1), rash (n = 1), leucémie myéloïde aiguë diagnostiquée à 11,5 mois (n = 1)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Clapp 1989 États-Unis	ECRA (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 115	IgIV : 500 mg/kg pour les nouveau-nés > 1 000 g et 700 mg/kg pour les nouveau-nés < 1 000 g à la naissance, administrées pendant les 48 premières heures de la vie du nouveau-né puis au jour 2 ou 6 si le taux d'IgG < 700 mg/dl. La dose peut être ajustée pour maintenir un taux d'IgG > 700 mg/dl Comparateur : placebo	EI	1 infusion / 206	Non rapporté	S.O.	Tachycardie et diminution transitoire de la tension artérielle (résolution spontanée)
					There was no difference in the duration of phototherapy between the IgIV and placebo groups (p = NS), suggesting that no significant degree of hemolysis occurred.			S.O.
Kinney 1991 États-Unis	ECRA (hypogammaglobulinémie chez des nouveau-nés prématurés)	n = 170	IgIV : 750 mg/kg dans les 72 heures suivant la naissance puis tous les 14 jours jusqu'à la sortie des soins intensifs ou à l'âge de 3 mois Comparateur : placebo	Acidose	9/235	3/239	p > 0,2	Voir colonnes de gauche.
				Apnée	2/235	9/239	p > 0,2	
				Tachypnée	5/235	1/239	p > 0,2	
				Désaturation en oxygène	15/235	11/239	p > 0,2	
				Fièvre	1/235	0/239	p > 0,2	
				Léthargie	2/235	3/239	p > 0,2	
				Tachycardie	7/235	6/239	p > 0,2	
				Bradycardie	7/235	13/239	p > 0,2	
				Vomissements	2/235	5/239	p > 0,2	
				Distension abdominale	1/235	0/239	p > 0,2	
Hyperglycémie	8/235	13/239	p > 0,2					
Hypoglycémie	21/235	18/239	p > 0,2					

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; EI : effet indésirable; EIG : effet indésirable grave; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; IV : par voie intraveineuse; S.O. : sans objet

### 2.3.2. Effets indésirables décrits dans les monographies

Les monographies de cinq préparations d'IgIV homologuées pour un usage dans une indication en immunologie clinique ont été consultées [CSL Behring Canada, 2019a; Octapharma Canada, 2019a; Shire Pharma Canada, 2018a; Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016]. Les résultats sont présentés dans le tableau F-1 de l'annexe F, et ils sont divisés en quatre sections distinctes : les EI décrits dans la rubrique sur les mises en garde et les précautions (toutes indications confondues); les EI décrits de façon générale (toutes indications confondues); les EI rapportés lors des essais cliniques portant sur des indications immunologiques particulières; et les EI signalés après la commercialisation (toutes indications confondues).

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

D'autres types d'EI 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 sont 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 patients qui présentaient ou non un facteur de risque, et qu'ils peuvent se produire, peu importe 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]. Concernant l'hémolyse, la FDA a précisé qu'une attention accrue devait être portée à ce risque potentiel chez les patients qui reçoivent des Ig, en particulier ceux chez qui le risque est plus élevé, à savoir les patients d'un autre groupe sanguin que le groupe O, ceux qui présentent un état inflammatoire sous-jacent ainsi que les patients qui reçoivent de fortes doses d'Ig. La 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 d'eux 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 potentiel d'insuffisance rénale aiguë associée à l'administration d'IgIV. Des données indiquaient, notamment, que les produits contenant du sucrose étaient plus susceptibles d'entraîner ce type de complication [FDA, 1998].

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

Un rapport de l'INSPQ sur les accidents transfusionnels survenus au Québec en 2016 [INSPQ, 2018a] fait état de 359 déclarations d'accident transfusionnel attribuables possiblement, probablement ou certainement aux IgIV, représentant ainsi 83,3 % des accidents déclarés et reliés à l'administration de produits sanguins stables. Parmi ces accidents transfusionnels signalés, 298 déclarations concernaient des réactions transfusionnelles<sup>1</sup> et pouvaient comporter la déclaration d'une ou plusieurs réactions.

---

<sup>1</sup> Une réaction transfusionnelle est définie dans le rapport de l'INSPQ [2018a] 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.

Ceci correspond au total à 321 réactions transfusionnelles.

Les réactions les plus fréquemment rapportées ont été les réactions fébriles non hémolytiques (39,6 %), suivies des réactions allergiques mineures (17,8 %), de l'intolérance aux IgIV (15,6 %) et ses céphalées post-IgIV (15,3 %). Ces réactions représentent 88,3 % des réactions transfusionnelles aux IgIV rapportées en 2016.

Parmi les réactions transfusionnelles graves déclarées<sup>2</sup>, la plus fréquente est l'œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel (2,5 %), suivi de la douleur atypique (2,2 %), de la dyspnée aiguë post-transfusionnelle (1,9 %), de la méningite aseptique (1,6 %) et de la réaction hémolytique post-IgIV (1,6 %). D'autres réactions transfusionnelles graves ont été rapportées, lesquelles sont survenues plus rarement (< 1 %) telles que le choc vagal (1 cas), l'embolie pulmonaire (1 cas) et la thrombophlébite profonde (1 cas). Aucun décès possiblement associé à l'administration d'IgIV n'a été déclaré en 2016.

Les résultats sur l'incidence combinée des accidents transfusionnels entre 2007 à 2016 montrent la survenue de trois autres réactions transfusionnelles, soit la réaction sérologique retardée, les réactions hypotensives et hypertensives. La fréquence des cas rapportés à cet égard se situerait juste après celle des réactions hémolytiques post-IgIV.

### 2.3.5. Synthèse

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

Selon les études retenues, le taux d'effet indésirable n'était généralement mentionné que pour les IgIV, rendant ainsi les comparaisons difficiles. Lorsque le taux était rapporté pour le comparateur également, il ne semblait pas y avoir de différence marquée dans la fréquence des effets indésirables entre les groupes.

Il est à souligner que, dans la littérature scientifique, le terme « effet indésirable » est principalement employé pour décrire et rapporter les manifestations non souhaitées qui résultent de l'usage des IgIV. En revanche, 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 [INSPQ, 2015]. Ainsi, les réactions transfusionnelles associées aux IgIV le plus fréquemment déclarées au système d'hémovigilance au Québec en 2016 sont les réactions fébriles non hémolytiques, suivies des réactions allergiques mineures, des céphalées post-IgIV et de l'intolérance aux IgIV. Les réactions transfusionnelles graves déclarées au système d'hémovigilance sont généralement conformes aux effets indésirables graves rapportés dans la littérature scientifique.

---

<sup>2</sup> Les réactions transfusionnelles graves sont définies dans le rapport de l'INSPQ [2018a] 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 FDA.

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

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

## 2.4. Efficacité des IgSC

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de répertorier au total 5 études de cohorte [Gür-Çetinkaya *et al.*, 2018; Knutsen *et al.*, 2015; Gouilleux-Gruart *et al.*, 2013; Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b], 5 études quasi expérimentales comparatives avant-après [Kanegane *et al.*, 2014; Bezrodnik *et al.*, 2013; Fasth et Nyström, 2007; Pac et Bernatowska, 2005; Waniewski *et al.*, 1994] et un ECRA croisé [Chapel *et al.*, 2000] qui ont comparé l'efficacité d'un traitement par IgSC à un traitement par IgIV ou IgIM dans une population de patients atteints d'un déficit immunitaire primaire. Plus particulièrement, trois de ces études ont porté sur une population de personnes atteintes exclusivement d'un déficit immunitaire commun variable [Bezrodnik *et al.*, 2013; Gouilleux-Gruart *et al.*, 2013; Waniewski *et al.*, 1994]. Étant donné la nature de la comparaison entre les traitements, aucune des études primaires retenues n'a inclus un placebo dans le groupe de comparaison ou n'a été conduite en double insu. Les IgSC étaient administrées toutes les semaines à une dose équivalente à celle des IgIV rapportée pour une posologie hebdomadaire, soit une dose d'environ 0,1 mg/kg. Un total de 105 participants étaient inclus dans ces 11 études qui étaient constituées en général de petits groupes de participants n'excédant pas 30 personnes.

En ce qui concerne le taux moyen d'IgG, les résultats de 8 études montrent globalement une augmentation des taux d'IgG sérique chez les participants traités aux IgSC comparativement à ceux traités aux IgIV ou aux IgIM [Knutsen *et al.*, 2015; Kanegane *et al.*, 2014; Bezrodnik *et al.*, 2013; Gouilleux-Gruart *et al.*, 2013; Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Pac et Bernatowska, 2005; Waniewski *et al.*, 1994]. Plus précisément, les résultats de trois études montrent une augmentation statistiquement significative du taux d'IgG sérique chez les participants traités aux IgSC comparativement à ceux traités avec une dose équivalente d'IgIV ou d'IgIM ( $p < 0,001$  après 16, 24 ou 36 semaines de traitement par IgSC;  $p = 0,011$ ) [Bezrodnik *et al.*, 2013; Gouilleux-Gruart *et al.*, 2013],

ainsi que pour les sous-classes d'IgG1 ( $p < 0,05$  après 6 et 12 mois de traitement par IgSC), d'IgG2 ( $p < 0,05$  après 6 et 12 mois de traitement par IgSC) et d'IgG3 ( $p < 0,05$  après 12 mois de traitement par IgSC) [Waniewski *et al.*, 1994]. Toutefois, aucune différence n'a été observée pour la sous-classe d'IgG4 [Waniewski *et al.*, 1994]. Chez des personnes naïves, le taux d'IgG sérique a été comparé entre la période précédant le début du traitement par IgSC et 6 ou 12 mois après le début du traitement. Les résultats mettent en évidence une amélioration significative du taux d'IgG1 ( $p < 0,005$  après 6 et 12 mois) et d'IgG2 ( $p < 0,005$  après 6 et 12 mois), alors qu'aucune différence significative n'a été observée pour les taux d'IgG3 et d'IgG4 [Waniewski *et al.*, 1994]. Les résultats des quatre autres études tendent à montrer une amélioration du taux d'IgG sérique d'environ 1 g/l lors de l'administration des IgSC comparativement aux IgIV [Kanegane *et al.*, 2014; Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Pac et Bernatowska, 2005]. Il est à noter que les deux études réalisées par Shapiro ont porté sur une population de participants atteints d'un déficit immunitaire primaire ou d'une hypogammaglobulinémie pouvant être d'origine primaire ou secondaire. Ces études comportaient également des patients naïfs par rapport à une thérapie de remplacement aux Ig sans aucune spécification dans les résultats.

De manière générale, les résultats des études mettent en évidence une diminution du taux d'infections chez les participants traités aux IgSC comparativement à ceux traités aux IgIV [Gür-Çetinkaya *et al.*, 2018; Knutsen *et al.*, 2015; Bezrodnik *et al.*, 2013; Fasth et Nyström, 2007; Pac et Bernatowska, 2005; Chapel *et al.*, 2000]. Dans l'étude de Gür-Çetinkaya et ses collaborateurs, les auteurs indiquent que la fréquence des infections diminue de manière statistiquement significative chez les participants atteints d'un déficit immunitaire primaire combiné avec ou sans une perte secondaire de protéines, traités aux IgSC comparativement aux IgIV, sans cependant préciser le nombre total d'infection entre les deux contextes et ceci sur une période donnée. Toutefois, cette différence n'est plus observée lorsque l'analyse est réalisée selon les différents types d'infections comme les infections des voies respiratoires supérieures ou inférieures et les gastroentérites aiguës [Gür-Çetinkaya *et al.*, 2018]. Dans l'étude de Knutsen et ses collaborateurs, aucune différence significative quant au nombre d'infections bactériennes sévères entre les deux traitements n'a été observée. Par contre, une diminution statistiquement significative du nombre des autres infections, que sont les otites, les sinusites, les bronchites, les pharyngites et les infections de la peau, a été observée en faveur des IgSC comparativement aux IgIV ( $p = 0,004$ ) [Knutsen *et al.*, 2015]. Aucune différence n'a été observée concernant le nombre moyen de jours d'absence au travail ou à l'école [Chapel *et al.*, 2000] et le nombre d'hospitalisations [Gür-Çetinkaya *et al.*, 2018]. Fasth et Nyström indiquent dans leur étude que le nombre de jours d'absence à l'école ou au travail pour les enfants qui reçoivent des IgSC et leurs parents est statistiquement diminué après six mois de traitement comparativement au début de l'étude, sans autre précision supplémentaire [Fasth et Nyström, 2007].

Enfin, l'efficacité du traitement qui reflète une augmentation du taux d'IgG par rapport à la valeur initiale et qui correspond à un retour au niveau normal d'IgG, est montrée comme statistiquement améliorée chez les participants traités aux IgSC

comparativement à ceux traités aux IgIV ( $p < 0,001$ ), en particulier dans le groupe de patients qui présentaient des infections à répétition sans complication de leur pathologie ( $75,3 \pm 43,1$  pour IgSC versus  $53,3 \pm 28,1$  pour IgIV,  $p < 0,001$ ) [Gouilleux-Gruart *et al.*, 2013]. Cette différence d'efficacité entre les traitements a été trouvée moins importante dans le groupe de participants qui présentaient des complications associées au déficit immunitaire commun variable ( $57,6 \pm 32,7$  pour IgSC versus  $45,9 \pm 23,2$  pour IgIV,  $p = 0,02$ ) [Gouilleux-Gruart *et al.*, 2013]. Une analyse multivariée complémentaire indique que la voie d'administration et les phénotypes cliniques ne sont pas liés à l'efficacité du traitement. Une association entre le phénotype de la maladie et une plus faible efficacité du traitement chez les patients traités aux IgIV a toutefois été observée. De plus, un niveau faible d'albumine sérique serait également associé à une plus faible efficacité du traitement par IgIV, ce qui n'est pas le cas pour les patients traités par IgSC (respectivement  $p < 0,001$  et  $p = 0,42$ ) [Gouilleux-Gruart *et al.*, 2013]. Dans cette étude, plusieurs limitations sont à noter telles qu'une plus grande susceptibilité à présenter des complications de la maladie chez les patients traités aux IgIV comparativement à ceux traités aux IgSC (42,7 % versus 26 %) et une différence du dosage des Ig entre les deux cohortes étudiées en raison d'un objectif différent pour les deux cohortes, soit le maintien d'un taux d'IgG entre 7,5 et 8 g/l ou une limitation des infections.

À la suite de la recherche systématique de la littérature, quatre revues systématiques qui avaient pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité des traitements entre les IgIV et les IgSC ont été retenues [HQO, 2017; Shabaninejad *et al.*, 2016; Lingman-Framme et Fasth, 2013; Abolhassani *et al.*, 2012]. Ces revues s'accordent pour dire que les IgSC sont efficaces et sécuritaires avec des résultats cliniques comparables à ceux des IgIV pour les déficits immunitaires primaires [HQO, 2017; Shabaninejad *et al.*, 2016; Lingman-Framme et Fasth, 2013; Abolhassani *et al.*, 2012] et secondaires [HQO, 2017; Lingman-Framme et Fasth, 2013]. En ce qui concerne le taux sérique d'IgG, deux méta-analyses démontrent des concentrations comparables chez les personnes traitées aux IgIV ou aux IgSC [Shabaninejad *et al.*, 2016; Abolhassani *et al.*, 2012], alors que les résultats des deux autres revues mettent en évidence un taux plus élevé d'IgG sérique chez les participants traités aux IgSC comparativement à ceux traités aux IgIV [HQO, 2017; Lingman-Framme et Fasth, 2013]. L'incidence des infections est cependant similaire entre les deux traitements [HQO, 2017; Shabaninejad *et al.*, 2016; Lingman-Framme et Fasth, 2013; Abolhassani *et al.*, 2012].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgSC comparativement à celle des IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire est jugé de modéré à faible (voir le tableau E-14 de l'annexe E).

### En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus concernant la comparaison de l'efficacité entre IgSC et IgIV chez des personnes atteintes par un déficit immunitaire primaire ou secondaire :
  - L'augmentation du taux d'IgG sérique est légèrement supérieure de manière statistiquement significative chez les participants traités aux IgSC comparativement à ceux traités aux IgIV (**niveau de preuve modéré**).
  - Les taux d'infections observés ont légèrement diminué de manière statistiquement significative selon que les personnes étaient traitées aux IgSC ou aux IgIV (**niveau de preuve faible**).
  - L'efficacité du traitement aux IgSC est retrouvée significativement améliorée comparativement à celle du traitement par IgIV (**niveau de preuve faible**).

**Tableau 19 Synthèse des résultats comparant l'efficacité des IgSC à celle des IgIV comme traitement d'un déficit immunitaire**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	IgSC	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
<b>Comparaison IgSC vs IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable</b>								
Bezrodnik 2013 Argentine	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  Multisite	<b>Âge médian</b> : 11,2 ans (5,2-17,2 ans)  <b>Sexe</b> : 4 filles / 11 garçons  3 enfants avec une agammaglobulinémie liée au chromosome X 5 enfants avec un déficit immunitaire commun variable 2 enfants avec une hypogammaglobulinémie sévère 5 enfants avec un déficit spécifique en anticorps	n = 15	<b>IgSC</b> : Dose moyenne 139 mg/kg par semaine  <b>IgIV</b> : Dose moyenne 556 mg/kg par mois	<b>Taux d'infections par patient et par an</b> :  <b>Taux moyen d'IgG dans le sérum (mg/dl)</b> :  semaine 16 semaine 24 semaine 36	1,4  960,2 (à la fin du traitement par IgIV)	0,4  1317,7 1309,2 1231,5	n.d.  p < 0,001 p < 0,001 p < 0,001
<b>Comparaison IgSC vs IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire</b>								
Chapel 2000 Europe (Royaume-Uni + Suède)	ECRA  Multisite	<b>Âge moyen</b> : 44 ans (18-67)  <b>Sexe</b> : 10 hommes / 20 femmes  18 patients avec un déficit immunitaire commun variable 10 patients avec un déficit en sous-classe d'IgG 2 patients avec un déficit aux anticorps spécifiques	n = 30	<b>IgSC</b> : dose équivalente à celle des IgIV rapportée pour une posologie hebdomadaire  <b>IgIV</b> : 400 mg/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 300 mg/kg toutes les 2 semaines	<b>Score moyen d'infection par patient et par an</b> :  <b>Durée moyenne des infections en jours</b> : Suède Royaume-Uni  <b>Nombre moyen de jours d'absence au travail ou à l'école</b> :	4,12  87 56  12	3,82  73 25  12	NS  p = 0,212 p = 0,156  n.d.
<b>Comparaison IgSC vs IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire</b>								
Fasth 2007 Suède	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge médian</b> : 10,9 ans (1,7-17,1)  <b>Sexe</b> : 10 garçons / 2 filles  Patients atteints d'un déficit en sous classe d'IgG2, syndrome d'hyper IgM lié au chromosome X, déficit immunitaire commun variable, déficit en sous-classe d'IgG et	n = 12	<b>IgSC</b> : Dose médiane 109 mg/kg (56-159) par semaine (administrées à des fréquences variables, allant de deux fois par semaine à toutes les deux semaines)  <b>IgIV</b> : Dose médiane 448,5 mg/kg (81-763) par mois	<b>Taux d'infection bactérienne par mois</b> :	2,4	2	NS

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	IgSC	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		d'IgA, syndrome de DiGeorge, agammaglobulinémie liée au chromosome X, ou hypogammaglobulinémie.						
<b>Comparaison IgSC vs IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire</b>								
Gür-Çetinkaya 2018 Turquie (2015-2017)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge médian</b> : 12 ans (6,1-28,7)  <b>Sexe</b> : 4 hommes / 5 femmes 6 patients avec un déficit immunitaire commun variable 1 patient avec un déficit immunitaire combiné 1 patient avec un syndrome de Netherton 1 patient avec un déficit en STK-4	n = 9	<b>IgSC</b> : 125 ou 200 ou 250 mg/kg toutes les semaines ou tous les 10 jours  <b>IgIV</b> : aucune précision	<b>Nombre d'infections</b> : infection des voies aériennes supérieures : infection des voies aériennes inférieures : gastroentérite aiguë :  <b>Nombre total d'hospitalisations</b> :	36  15 15  5	18  4 9  2	p = 1,00  p = 0,125 p = 0,50  p = 0,25
<b>Comparaison IgSC vs IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire</b>								
Kanegane 2014 Japon	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  Multisite	<b>Âge médian</b> : 20,5 ans  <b>Sexe</b> : 15 hommes / 9 femmes 10 patients atteints d'un déficit immunitaire commun variable 12 patients atteints d'une agammaglobulinémie liée au chromosome X 1 patient avec une agammaglobulinémie autosomique récessive 1 patient avec un syndrome d'hyper IgM	n = 24	<b>IgSC</b> : Dose moyenne 87,8 mg/kg par semaine  <b>IgIV</b> : Dose moyenne 77,3 mg/kg/semaine renouvelées toutes les 3 ou 4 semaines	<b>Taux moyen d'IgG (g/l)</b> :	6,53	7,15	n.d.
<b>Comparaison IgSC vs IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire</b>								
Pac 2005 Pologne	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  1 seul site	<b>Âge</b> : entre 3 ans et 7 mois à 25 ans  <b>Sexe</b> : 4 filles / 11 garçons  9 patients atteints d'une agammaglobulinémie liée au chromosome X 3 patients atteints d'un déficit immunitaire commun variable 2 patients atteints du	n = 15	<b>IgSC</b> : 0,1 g/kg par semaine  <b>IgIV</b> : 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines	<b>Taux moyen d'IgG (g/l)</b> :  <b>Taux annuel d'infections par patient</b> :  <b>Nombre d'infections</b> :  <b>Nombre de jours avec un traitement antibiotique</b> :	5,33  3,1 34 262	6,7  1,6 17 138	n.d.  n.d. n.d. n.d.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						IgIV	IgSC	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
		syndrome de Nijmegen 1 patient avec une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance							
<b>Comparaison IgSC (2 méthodes d'administration par pousse-seringue ou par pompe à perfusion) vs IgIV chez des enfants atteints d'un déficit immunitaire primaire</b>									
Shapiro 2013 États-Unis (2006-2011)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	<b>Âge</b> : entre 12 mois à 18 ans <b>Sexe</b> : 40 filles / 56 garçons  62 patients avec une hypogammaglobulinémie et 4 avec une forme congénitale 17 patients atteints d'un déficit immunitaire commun variable 3 patients atteints d'un désordre impliquant le système immunitaire 1 patient avec un déficit immunitaire combiné sévère 2 patients avec un syndrome de DiGeorge 7 patients avec un autre déficit ou non spécifié	n = 96 IgIV : 42 IgSC : 96 (dont 46 utilisent la pompe à perfusion et 60 le pousse-seringue seulement) IgSC : 54	<b>IgSC</b> : par pousse-seringue 0,55 g/kg par mois et par pompe à perfusion 0,60 g/kg par mois  <b>IgIV</b> : 0,66 g/kg par mois	<b>Taux moyen d'IgG dans le sérum (mg/dl) :</b>	904,5	pousse-seringue 1 196,5	pompe à perfusion 1 016,0	n.d.
<b>Comparaison IgSC (2 méthodes d'administration par pousse-seringue ou par pompe à perfusion) vs IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire</b>									
Shapiro 2013 États-Unis (2006-2011)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	<b>Âge moyen</b> : 24,3 ans (0,1- 67) <b>Sexe</b> : 93 femmes / 80 hommes  83 patients avec une hypogammaglobulinémie et 6 avec une forme congénitale 66 patients atteints d'un déficit immunitaire commun variable 3 patients atteints d'un désordre touchant le système immunitaire 2 patients avec un déficit immunitaire combiné sévère 2 patients avec un syndrome de DiGeorge	n = 173 IgIV : 74 seulement IgSC : 99 IgSC par pousse-seringue : 113 IgSC par pompe à perfusion : 60	<b>IgSC</b> : par pousse-seringue 0,55 g/kg par mois et par pompe à perfusion 0,59 g/kg par mois  <b>IgIV</b> : 0,61 g/kg par mois	<b>Taux moyen d'IgG dans le sérum (mg/dl) :</b>	883,8	pousse-seringue 1 163,9	pompe à perfusion 1 048,0	n.d.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						IgIV	IgSC	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
		1 patient avec un déficit sélectif en IgM 2 patients avec un autre déficit sélectif en Ig 5 patients avec un autre déficit et 3 avec un déficit non spécifié							
<b>Comparaison IgSC vs IgIV chez des enfants atteints d'un déficit immunitaire primaire</b>									
Knutsen 2015 États-Unis	Étude de cohorte prospective 1 seul site	<b>Âge moyen</b> : pour IgIV 10,9 ans et pour IgSC 13,7 ans  <b>Sexe</b> : pour IgIV 9 garçons / 2 filles et pour IgSC 13 garçons / 0 fille  6 patients atteints d'une agammaglobulinémie liée au chromosome X 9 patients atteints d'un déficit immunitaire commun variable 7 patients atteints d'un déficit spécifique en anticorps 2 patients avec un déficit immunitaire combiné sévère après une transplantation	n = 24 IgIV : 11 IgSC : 13	<b>IgSC</b> : 603 ± 181 mg/kg par mois  <b>IgIV</b> : 668 ± 102 mg/kg par mois	<b>Nombre d'infections bactériennes sévères par an et par patient</b> :  <b>Nombre d'infections autres (otite, sinusite, bronchite, pharyngite et infection de la peau) par an et par patient</b> :  <b>Taux d'IgG sérique (mg/dl)</b> : lors du diagnostic : après le traitement :  <b>Pourcentage d'anticorps protégeant contre S. pneumoniae</b> : avant traitement : après traitement :	0  2,2 ± 1,2  365 ± 217 965 ± 278  5,9 ± 9,6 %  Pic 99,4 ± 2,1 % Creux 66,9 ± 19,8	0  0,8 ± 0,7  312 ± 235 945 ± 237  7,4 ± 9,7 %  58,2 ± 23,3	n.d.  p = 0,004  NS NS  NS Pic IgIV vs IgSC p = 0,0001 Creux IgIV vs IgSC NS	
<b>Comparaison IgSC vs patient naïf ou IgSC vs IgIV/IgIM chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable</b>									
Waniewski 1994 Suède	Étude quasi expérimentale comparative avant-après 1 seul site	<b>Âge moyen</b> : 43 ans (18-72)  <b>Sexe</b> : 9 hommes / 14 femmes  23 patients atteints d'un déficit immunitaire commun variable	n = 23  IgIM ou IgIV : 17  IgSC : 23 dont 17 traités au préalable avec IgIV ou IgIM  <b>Groupe 1</b> (n = 11) : IgSC en perfusion hebdomadaire chez des personnes qui ont reçu des IgIM ou des IgIV au préalable  <b>Groupe 2</b> (n = 6) : IgSC en perfusion journalière pendant	<b>IgSC</b> : 100 mg/kg par semaine ou 100 mg/kg pendant 5 jours consécutifs puis toutes les semaines  <b>IgIM ou IgIV</b> : IgIM 100 mg/kg par semaine, pas d'information pour la dose d'IgIV	<b>Concentration moyenne en IgG (g/l)</b> : avant le début du traitement par IgSC après 6 mois après 12 mois après 18 mois  <b>Concentration moyenne des sous-classes d'IgG dans le sérum (g/l)</b> : <b>IgG1</b> avant IgSC après 6 mois après 12 mois	Groupe 1 4,8 ± 3,4 8,2 ± 1,6 9,7 ± 1,9 10,2 ± 1,5	Groupe 2 6,7 ± 2,8 11,5 ± 3,7 11,1 ± 4,0 11,2 ± 4,2  3,9 ± 1,9 5,9 ± 2,0 6,0 ± 3,0	Groupe 3 2,2 ± 1,4 8,2 ± 1,8 9,9 ± 0,6 9,5 ± 1,1  1,3 ± 0,9 4,0 ± 1,0 5,4 ± 0,8	* p < 0,05 groupe 2 vs groupe 3  avant et après SC seul p < 0,005 (6 mois) p < 0,005 (12 mois) avant et après IV/IM puis SC p < 0,05 (6 mois) p < 0,05 (12 mois)



Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de site)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	IgSC	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
			5 jours consécutifs, puis de manière hebdomadaire chez des personnes qui ont reçu des IgIM ou des IgIV au préalable  <b>Groupe 3</b> (n = 6) : IgSC en perfusion hebdomadaire chez des personnes qui n'avaient pas reçu d'IgIM ou d'IgIV au préalable		<b>IgG2</b> avant IgSC après 6 mois après 12 mois  <b>IgG3</b> avant IgSC après 6 mois après 12 mois  <b>IgG4</b> avant IgSC après 6 mois après 12 mois	2,8 ± 1,7 4,6 ± 1,0 4,9 ± 2,1  0,1 ± 0,1 0,2 ± 0,0 0,3 ± 0,1  0,08±0,10 0,04±0,01 0,03±0,01	0,3 ± 0,2 3,4 ± 0,5 4,1 ± 0,8  0,3 ± 0,3 0,6 ± 0,8 0,5 ± 0,4  0,03 ± 0,01 0,03 ± 0,01 0,03 ± 0,01	avant et après SC seul p < 0,005 (6 mois) p < 0,005 (12 mois) avant et après IV/IM puis SC p < 0,05 (6 mois) p < 0,05 (12 mois)  avant et après SC seul NS (6 et 12 mois) avant et après IV/IM puis SC NS (6 mois) p<0,05 (12 mois)  avant et après SC seul NS (6 et 12 mois) avant et après IV/IM puis SC NS (6 et 12 mois)
<b>Comparaison IgSC vs IgIV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable</b>								
Gouilleux-Gruart 2013 France et Royaume-Uni	Étude de cohorte Multisite	<b>Âge médian</b> : 45 ans  <b>Sexe</b> : 168 hommes / 212 femmes  380 patients atteints d'un déficit immunitaire commun variable	n = 380  IgSC : 73 IgIV : 307	<b>IgSC</b> : 0,105 ± 0,041 g/kg par semaine  <b>IgIV</b> : 0,128 ± 0,054 g/kg par semaine	<b>Taux moyen d'IgG (g/l)</b> :  <b>Efficacité du traitement</b> :  <b>Efficacité du traitement dans le groupe de patients présentant seulement des infections et aucune complication associée à la maladie</b> :  <b>Efficacité du traitement dans le groupe de patients présentant une complication de la maladie</b> :	7,85 ± 2,47  50,2 ± 26,4  53,3 ± 28,1  45,9 ± 23,2	8,58 ± 2,35  70,7 ± 41,2  75,3 ± 43,1  57,6 ± 32,7	p = 0,011  p < 0,001  p < 0,001  p = 0,02

## 2.5. Innocuité des IgSC

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

Lors de la recherche documentaire sur l'efficacité des IgSC pour le traitement des indications immunologiques retenues, seulement 3 études quasi expérimentales comparatives avant-après [Kanegane *et al.*, 2014; Bezrodnik *et al.*, 2013; Fasth et Nyström, 2007], 1 étude de cohorte rétrospective [Gür-Çetinkaya *et al.*, 2018] et 1 étude croisée randomisée [Chapel *et al.*, 2000] comprenant des données sur l'innocuité des IgSC ont été répertoriées. Les résultats de ces études, présentés dans le tableau 20, sont surtout de nature descriptive et ils sont difficilement comparables entre eux. Cependant, de façon constante entre les études, un nombre important de réactions indésirables est généralement associé aux IgSC, mais la majorité d'entre elles sont des réactions locales au site de l'injection, qui sont légères et transitoires.

### 2.5.2. Effets indésirables décrits dans les monographies

Les monographies des trois préparations d'IgSC qui ont une indication homologuée en immunologie clinique ont été consultées [CSL Behring Canada, 2019b; Octapharma Canada, 2019b; Shire Pharma Canada, 2018b]. Les résultats sont présentés dans le tableau F-1 de l'annexe F, et ils sont divisés en quatre sections distinctes : les EI décrits dans la rubrique des mises en garde et précautions (toutes indications confondues); les EI décrits de façon générale (toutes indications confondues); les EI rapportés lors des essais cliniques portant sur des indications immunologiques particulières; et les EI signalés après la commercialisation (toutes indications confondues).

Les EI décrits dans la rubrique sur les mises en garde et précautions sont (tous produits confondus) : événements thrombœmboliques, réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité, méningite aseptique, hémolyse, œdème pulmonaire non cardiogénique, interférence avec les analyses de laboratoire, dysfonction rénale/insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie tubulaire proximale, néphrose osmotique et décès.

Les EI non graves décrits dans les généralités des produits d'Ig (tous produits confondus) sont principalement les réactions locales au site de l'injection, les céphalées et la pyrexie. Par ailleurs, les EI les plus fréquents ( $\geq 1$  ou 5 %) rapportés lors des essais cliniques portant sur des participants atteints d'un déficit immunitaire primaire (tous produits confondus) sont : réactions locales au site de l'injection, pyrexie, céphalées, douleur oropharyngée, distension/douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, myalgie, arthralgie, toux, fatigue, test de Coombs positif et présence d'hémoglobine libre. La presque totalité des EI observés étaient d'intensité légère ou modérée.

Après la commercialisation, d'autres types d'EI ont également été signalés (tous produits confondus) : réaction anaphylactique, tachycardie, tremblements et paresthésie, sensation de brûlure, douleur thoracique, dyspnée et laryngospasme. Toutefois, comme il est souligné dans les monographies, ces effets sont 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. De plus, certains EI signalés au cours de l'utilisation après la mise en marché des IgIV, bien qu'ils n'aient pas été observés dans les études cliniques avec les IgSC, pourraient également survenir après l'administration de ces dernières [Octapharma Canada, 2019b].

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

Le rapport de l'INSPQ sur les accidents transfusionnels survenus au Québec en 2016 [INSPQ, 2018a] fait état de seulement 5 déclarations d'accidents transfusionnels attribuables possiblement, probablement ou certainement aux IgSC, soit 1,2 % des accidents déclarés en lien avec un produit sanguin stable. Il faut noter que la quantité d'IgSC administrée en 2017 compte pour 9,1 % des quantités totales d'Ig non spécifiques administrées pendant cette année.

### **2.5.4. Synthèse**

Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec les IgSC peuvent être systémiques ou locaux, et ils incluent les réactions locales au site de l'injection, les céphalées, la fièvre et les frissons. Ils sont habituellement spontanément résolutifs et leur sévérité est de légère à modérée. Aucun effet indésirable grave n'a été observé avec les IgSC dans les études primaires, même si les effets indésirables graves associés aux IgIV peuvent tout de même survenir lorsque les IgSC sont administrées.

**Tableau 20 Synthèse des résultats sur l'innocuité des IgSC en comparaison avec les IgIV pour les indications immunologiques retenues**

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (Nombre de site)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec IgSC
					IgSC	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Bezrodnik 2013 Argentine	Étude quasi expérimentale comparative avant-après  (déficit immunitaire commun variable)	n = 15	<b>IgSC :</b> moyenne 139 mg/kg par semaine  <b>IgIV:</b> moyenne 556 mg/kg par mois	EI	12 personnes rapportent 67 EI (3 personnes ont rapporté un total de 59 EI) Taux de 0,14 EI par infusion	2 personnes rapportent 9 EI systémiques modérés Taux de 0,08 EI par infusion	Non calculé	Tous les EI rapportés étaient des réactions légères au site de l'injection : érythème (n = 21), gonflement (n = 29), démangeaisons (n = 16), douleur (n = 1)
Chapel 2000 Royaume-Uni et Suède	Étude croisée randomisée  (déficit immunitaire primaire)	n = 30	<b>IgSC :</b> dose équivalente à celle des IgIV rapportée pour une posologie hebdomadaire  <b>IgIV :</b> 400 mg/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 300 mg/kg toutes les 2 semaines	EI	159 EI à la suite de 127 infusions / 1222 infusions (taux de réaction lors de l'infusion de 10,4 %), 103/127 correspondent à de la douleur ou de la rougeur au site de l'injection	51 EI à la suite de 34 infusions / 684 infusions (taux de réaction lors de l'infusion de 5,0 %)	Non calculé	Voir colonnes de gauche.
				Légers :				
				Douleur au site de l'injection	35	0		
				Erythème au site de l'injection	71	0		
				Céphalée	2	15		
				Fatigue	2	13		
				Rigors (mineur)	24	7		
				Bouffées de chaleur	2	3		
				Urticaire-prurit-eczema	7	3		
				Augmentation du rythme cardiaque	1	2		
				Vertiges	2	1		
				Nausées	2	1		
				Autres (douleur systémique, augmentation de la tension artérielle, vertigo, diarrhée, anxiété, rhume, douleur abdominale)	3	4		
				Modérés :				
				Rigors (modéré)	2	1		
				Céphalée persistante	0	1		
				Tremblement	1	0		
Rigidité musculaire	1	0						
Myalgie	1	0						
Arthralgie	1	0						
Douleur aux reins	1	0						
Mains froides	1	0						
Fasth 2007 Suède	Étude quasi expérimentale comparative	n = 12	<b>IgSC :</b> médiane 109 mg/kg (56-159) par semaine	EI	12 personnes / 12 pour 328 réactions, dont 311 réactions	Non rapporté	S.O.	Réactions au site de l'injection (n = 311) : ecchymose, induration, démangeaison, chaleur locale,

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (Nombre de site)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			Nature des EI rapportés avec IgSC
					IgSC	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
	avant-après (déficit immunitaire primaire)		<b>IgIV:</b> médiane 448,5 mg/kg (81-763) par mois		au site d'injection			douleur locale, rash, rougeur, douleur, gonflement  Réactions systémiques (1/17 est attribuable à l'IgSC) : nausées
Gür-Çetinkaya 2018 Turquie	Étude de cohorte rétrospective (déficit immunitaire primaire)	n = 9	<b>IgSC :</b> 125 ou 200 ou 250 mg/kg toutes les semaines ou tous les 10 jours  <b>IgIV :</b> aucune précision	EI	9 personnes / 9 avec EI	Non rapporté	S.O.	gonflement (100 %), érythème (59,2 %), douleur (19,8 %)  aucune réaction systémique ou grave
Kanegane 2014 Japon	Étude quasi expérimentale comparative avant-après (déficit immunitaire primaire)	n = 24	<b>IgSC :</b> moyenne 87,8 mg/kg par semaine  <b>IgIV :</b> moyenne 77,3 mg/kg/semaine renouvelées toutes les 3 ou 4 semaines	EI	24 personnes rapportent 269 EI Taux de 0,461EI par infusion	22 personnes rapportent 49 EI Taux de 0,653 EI par infusion	Non calculé	réaction locale (80 %), nasopharyngite (44 %), infections des voies respiratoires supérieures (20 %), gastroentérite (16 %)

## 2.6. Modalités d'usage des IgIV et des IgSC

L'information relative aux modalités d'usage des IgIV est principalement issue de 3 GPC nationaux de bonne qualité méthodologique sur l'usage général des immunoglobulines [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011] ainsi que des monographies d'IgIV et d'IgSC homologuées relativement aux déficits immunitaires primaires ou secondaires [CSL Behring Canada, 2019a; CSL Behring Canada, 2019b; Octapharma Canada, 2019a; Octapharma Canada, 2019b; Shire Pharma Canada, 2018a; Shire Pharma Canada, 2018b; Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016]. Les 3 GPC nationaux retenus proviennent du Canada, du Royaume-Uni et de l'Australie. Cinq GPC spécifiques sur le diagnostique et le traitement des déficits immunitaires primaires ou portant sur une des indications immunologiques retenues ont été aussi sélectionnés et extraits lorsqu'ils contenaient des recommandations sur l'usage des IgIV (voir le tableau C3 de l'annexe C).[Hill *et al.*, 2017; Perez *et al.*, 2017; Bonilla *et al.*, 2015; Habel *et al.*, 2014; Shehata *et al.*, 2010].

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

L'information contenue dans les GPC retenus pour chacune des indications à l'étude a été classifiée en six catégories d'usage, soit « recommandé », « envisageable en option de traitement », « en situation exceptionnelle », « non recommandé », « non examiné », et « absence de recommandation ». Les recommandations des GPC ci-après tiennent compte de ces six catégories.

L'usage des IgIV :

- est recommandé ou envisageable en option de traitement par l'ensemble des GPC repérés pour les groupes de pathologies ou les pathologies suivants : les déficits immunitaires combinés sévères, les déficits immunitaires combinés, les déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques comprenant le syndrome de Wiskott-Aldrich, les agammaglobulinémies, les déficits immunitaires communs variables, les syndromes d'hyper IgM, les déficits sélectif en IgA, les déficits en sous-classe d'IgG (associés ou non à un déficit en IgA), les déficits en anticorps spécifiques avec un taux normal en Ig, le syndrome de Good et l'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement ciblant les lymphocytes B.
- est recommandé ou envisageable en option de traitement par la moitié des GPC et pour lesquels les autres guides n'ont pas indiqué de recommandations pour les groupes de pathologies ou les pathologies suivants : le déficit en chaîne Kappa, déficit sélectif en IgM, le déficit isolé en IgG primaire, la mutation gain de fonction de CARD11, les syndromes lymphoprolifératifs liés au chromosome X, les défauts de signalisation des TLR et le syndrome de WHIM.
- est envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle selon certains GPC pour traiter l'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance.

- n'a pas été examiné ou il y a absence de recommandations pour les groupes de pathologies ou les pathologies suivantes : les lymphohistiocytoses hémophagocytaires, les anomalies des lymphocytes T régulateurs, les déficits en LRBA ou en CTLA4, la mutation gain de fonction de STAT3, les déficits immunitaires associés à une autoimmunité avec ou sans lymphoprolifération, les syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns, les syndromes de dérèglement immunitaire avec colite, les déficits immunitaires associés à une susceptibilités au virus d'Epstein-Barr, l'ensemble des déficits congénitaux des cellules phagocytaires, l'ensemble des défauts de l'immunité intrinsèque et innée (sauf le syndrome de WHIM), les maladies auto-inflammatoires, les déficits en compléments, les insuffisances médullaires, les phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à une mutation somatique ou à des auto-anticorps, les hypogammaglobulinémies secondaires à un traitement aux agents ciblant les plasmocytes ou aux agents immunosupresseurs, aux agents antinéoplasiques, aux médicaments antiépileptiques ou aux autres médicaments ou à l'ensemble des anomalies du système lymphatique ou une perte de protéines suffisamment importante pour entraîner une hypogammaglobulinémie, la dystrophie myotonique de Steinert, chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature et l'hypogammaglobulinémie secondaire à la malnutrition.

Les recommandations figurant dans les GPC pour chacun des déficits immunitaires primaires ou secondaires retenus sont présentées au tableau 21.

**Tableau 21 Recommandations des GPC sur l'usage des IgIV en immunologie clinique pour le traitement des déficits immunitaires primaires ou secondaires retenus**

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>Déficits immunitaires primaires</b>		
<b>Général</b>	<p><b>Recommandées par les 5 GPC</b></p> <p>1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes.</p> <p>2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps.</p> <p>3- Absence de recommandation générale</p> <p>4- Recommandées après un diagnostic de déficit immunitaire primaire. Il est important de commencer rapidement une thérapie de prévention, une thérapie de remplacement ou les deux [Bonilla <i>et al.</i>, 2015].</p> <p>5- Recommandées pour les personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire avec un déficit en anticorps pour réduire les infections [Shehata <i>et al.</i>, 2010].</p>	<p>Do</p> <p>B / IIb</p> <p>s. o.</p> <p>C</p> <p>I / A</p>
<b>1- Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale</b>		
<b>Déficit immunitaire combiné sévère</b>	<p><b>Recommandées par les 4 GPC</b></p> <p>1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.</p> <p>2- Recommandées comme un complément important à la greffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère surtout chez les enfants.</p> <p>3- Recommandées pour les personnes atteintes d'une immunodéficience sévères des cellules T.</p> <p>4- Recommandées pour les patients avec un déficit immunitaire combiné sévère ou suspecté [Bonilla <i>et al.</i>, 2015].</p>	<p>Do</p> <p>III / C</p> <p>2 a</p> <p>C</p>
<b>Déficit immunitaire combiné</b>	<p><b>Recommandées les 4 GPC</b></p> <p>1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.</p> <p>2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps.</p> <p>3- Recommandées pour les personnes atteintes d'une immunodéficience sévères des cellules T.</p> <p>4- Toutes les thérapies administrées aux patients atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère Doivent être considérées pour les patients atteints d'un déficit immunitaire combiné [Bonilla <i>et al.</i>, 2015].</p>	<p>Do</p> <p>B / IIb</p> <p>2 a</p> <p>C</p>
<b>2- Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques</b>		
<b>Syndrome de Wiskott-Aldrich</b>	<p><b>Recommandées par les 4 GPC</b></p> <p>1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.</p> <p>2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps.</p> <p>3- Recommandées pour les personnes atteintes d'un syndrome de Wiskott-Aldrich.</p> <p>4- Le traitement des personnes atteintes du syndrome de Wiskott-Aldrich Doit inclure un traitement de remplacement des Ig [Bonilla <i>et al.</i>, 2015].</p>	<p>Do</p> <p>B / IIb</p> <p>2 a</p> <p>C</p>
<b>Défaut de la réparation de l'ADN</b>	<p><b>Recommandées par 3 des 4 GPC</b></p> <p>1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.</p> <p>2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps.</p> <p>3- Absence de recommandation</p> <p>4- À considérer pour les personnes atteintes d'ataxie télangiectasie. L'usage des antibiotiques en prophylaxie, un traitement de remplacement par IgG ou les deux sont indiqués pour les personnes atteintes d'ataxie télangiectasie ou d'autres pathologies présentant un défaut de réparation de l'ADN et avec une augmentation de la susceptibilité aux infections [Bonilla <i>et al.</i>, 2015].</p>	<p>Do</p> <p>B / IIb</p> <p>S.O.</p> <p>C</p>



<b>Dysplasie immuno-osseuse</b>	<b>Recommandées par 3 des 4 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps. 3- Absence de recommandation 4- Le traitement médical pour la dysplasie immuno-osseuse doit inclure un traitement de prophylaxie par antibiotique et un traitement de remplacement par IgG, appropriés selon la sévérité du déficit immunitaire [Bonilla <i>et al.</i> , 2015].	Do B / IIb S.O. C
<b>Syndrome d'hyper IgE</b>	<b>Recommandées par 4 des 5 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps. 3- Absence de recommandation 4- Recommandées pour les personnes atteintes d'un déficit en DOCK8 et avec une production faible d'anticorps et à envisager en option de traitement pour les personnes atteintes d'un syndrome d'hyper IgE de type 1 (mutation autosomale Dominante) (NB : syndrome de Job ou syndrome de Buckley) [Bonilla <i>et al.</i> , 2015]. 5- Recommandées pour les personnes atteintes d'un déficit en DOCK8 associé à un déficit en anticorps et d'un syndrome d'hyper d'IgE [Perez <i>et al.</i> , 2017].	Do B / IIb S.O. C IV / C (bénéfice défini)
<b>Dysplasie ectodermique hypohidrotique avec une immunodéficiences</b>	<b>Recommandées par 4 des 5 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps. 3- Absence de recommandation 4- Recommandées pour les personnes atteintes d'un déficit en NEMO [Bonilla <i>et al.</i> , 2015]. 5- Recommandées pour les personnes atteintes d'un déficit en NEMO [Perez <i>et al.</i> , 2017].	Do B / IIb S.O. C IV / D (bénéfice défini)
<b>Syndrome de DiGeorge</b>	<b>Recommandées par 4 des 5 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps. 3- Absence de recommandation 4- À considérer pour les personnes atteintes d'un syndrome de DiGeorge [Bonilla <i>et al.</i> , 2015]. 5- Recommandées en cas de trouble immunitaire en association avec des antifongiques, antiviraux et antipneumocystique [Habel <i>et al.</i> , 2014].	Do B / IIb S.O. C B / C
<b>3- Déficits en anticorps</b>		
<b>Agammaglobulinémie (absence de lymphocytes B)</b>	<b>Recommandées par les 5 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps. 3- Recommandées pour les personnes atteintes d'une agammaglobulinémie liée au chromosome X. 4- Recommandées pour le traitement de l'agammaglobulinémie. Une méningo-encéphalite virale due à l'entérovirus chez les patients atteints d'agammaglobulinémie Doit être traitée avec une forte dose d'IgIV et une mesure des anticorps dirigés contre le virus [Bonilla <i>et al.</i> , 2015]. 5- Recommandées pour le traitement des déficits immunitaires primaires associés à une absence de cellules B [Perez <i>et al.</i> , 2017].	Do B / IIb 2a C IIb / B (bénéfice défini)
<b>Déficit immunitaire commun variable</b>	<b>Recommandées par les 6 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps. 3- Recommandées chez des patients âgés de plus de 4 ans, ET avec la preuve d'une diminution marquée des IgG et des IgA avec ou sans un faible taux d'IgM et Dont la cause d'une hypogammaglobulinémie secondaire a été exclue, ET avec un échec Documenté de la production d'anticorps après un vaccin conjugué ou non conjugué contre le pneumocoque ou à la suite d'un vaccin inactivé, OU un taux d'IgG inférieur à 2 g/L et un retard dans le remplacement des Ig présentant un risque significatif d'infection, OU chez les patients avec une absence d'hémagglutinines, OU chez les patients présentant peu de lymphocytes B mémoire à commutation de classe, ET chez les patients qui démontrent une susceptibilité accrue aux infections OU chez les patients qui présentent des manifestations auto-immunes,	Do B / IIb 2a

	<p>une maladie granulomateuse, une lymphoprolifération polyclonale inexplicée ou qui ont un membre de leur famille atteint d'un déficit en anticorps.</p> <p>4- Recommandées pour les personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable [Bonilla <i>et al.</i>, 2015].</p> <p>5- Recommandées pour les personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable associé à une hypogammaglobulinémie et une altération de la production d'anticorps spécifique [Perez <i>et al.</i>, 2017].</p> <p>6- Recommandées chez les patients qui reçoivent des stéroïdes, des immunosuppresseurs ou une splénectomie dans le cas d'un déficit immunitaire commun variable [Hill <i>et al.</i>, 2017].</p>	<p>C</p> <p>IIb / B (bénéfice défini)</p> <p>1 / C</p>
<b>Syndrome d'hyper IgM</b>	<p><b>Recommandées par les 3 GPC</b></p> <p>1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.</p> <p>2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps.</p> <p>3- Recommandées pour les personnes atteintes d'un syndrome d'hyper IgM.</p>	<p>Do</p> <p>B / IIb</p> <p>2a</p>
<b>Déficit sélectif en IgA</b>	<p><b>Recommandées par 4 des 5 GPC</b></p> <p>1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.</p> <p>2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps.</p> <p>3- Absence de recommandation</p> <p>4- Recommandées pour de rares cas de personnes atteintes d'un déficit sélectif en IgA. Les IgIV sont à considérer chez des patients présentant des infections récurrentes qui affectent négativement leur qualité de vie et chez qui les thérapies agressives par antibiotiques et l'antibioprophylaxie ont échoué ou qui conduit à des effets secondaires intolérables ou avec une hypersensibilité aux antibiotiques [Bonilla <i>et al.</i>, 2015].</p> <p>5- Recommandées pour les patients présentant un déficit sélectif en sous-classe d'IgA. Toutefois ce traitement semble peu susceptible d'être bénéfique [Perez <i>et al.</i>, 2017].</p>	<p>Do</p> <p>B / IIb</p> <p>S.O.</p> <p>C</p> <p>IV / D (peu bénéfique)</p>
<b>Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance</b>	<p><b>Recommandées par les 5 GPC</b></p> <p>1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.</p> <p>2- Envisageable chez certains enfant avec un retard physiologique prolongé de production d'immunoglobuline native. Lorsque les Ig sont requis, la durée du traitement Doit être définie avant le début du traitement.</p> <p>3- La majorité des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire n'ont pas besoin d'un traitement par Ig. Toutefois, si l'enfant a une infection récurrente suppurative qui menace la fonction d'un organe, l'examen par un immunologue est recommandé aux fins d'un traitement par Ig. Certains enfants peuvent avoir besoin d'un traitement durant les mois d'hiver seulement et d'autres bénéficieront d'une prolongation du traitement.</p> <p>Les Ig sont recommandées chez les enfants de moins de 4 ans lors de l'établissement du diagnostic, ET avec des preuves évidentes d'une diminution du taux d'IgG et pour lesquels les causes d'une hypogammaglobulinémie secondaire ont été exclues, ET qui présentent une augmentation démontrée de la susceptibilité aux infections.</p> <p>4- Recommandées si le traitement prophylactique par antibiotique a échoué ou est mal toléré, particulièrement durant la saison où les maladies respiratoires sont fréquentes. Lorsque le taux d'IgA, d'IgM ou des deux sont faibles, un traitement par remplacement des IgG peut être commencé et le taux en Ig doit être mesuré régulièrement [Bonilla <i>et al.</i>, 2015].</p> <p>5- Recommandées pour le traitement de l'hypogammaglobulinémie transitoire chez l'enfant, car ce traitement peut présenter des avantages [Perez <i>et al.</i>, 2017].</p>	
<b>Déficit en sous-classe d'IgG</b>	<p><b>Recommandées par les 5 GPC</b></p> <p>1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.</p> <p>2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps.</p> <p>3- Recommandées chez les patients qui reçoivent actuellement un traitement par Ig pour un diagnostic de sous-classe d'IgG, et Dont le diagnostic est confirmé par l'arrêt du traitement par Ig. Les patients peuvent déjà recevoir un traitement au IgG financé dans le cadre des arrangements nationaux pour le sang en Australie, si les personnes qui présentent des infections récurrentes et/ou persistantes malgré un traitement de prophylaxie par des antibiotiques oraux, ET une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire suppurée ET chez lesquels un bénéfice clinique a été démontré au cours des 12 derniers mois, mais avec au moins deux infections nécessitant des antibiotiques, ET pour lesquels une évaluation des Ig débutera en septembre ou octobre ou est contre-indiquée sur le plan médical pour des raisons de sécurité et chez qui un deuxième immunologiste à confirmer l'éligibilité au traitement par Ig.</p> <p>4- Le traitement des déficits en sous-classe d'IgG Doit suivre celui pour les déficits sélectifs en IgA et les déficits en anticorps [Bonilla <i>et al.</i>, 2015].</p>	<p>Do</p> <p>B / IIb</p> <p>4a / information insuffisante</p> <p>C</p>

	5- Recommandées chez les patients atteints d'un déficit en sous-classe d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3) associé à des infections récurrentes, car ce traitement peut présenter des avantages. Les Ig sont recommandées pour les patients qui présentent un déficit en sous-classe d'IgG4, toutefois ce traitement semble peu susceptible d'être bénéfique [Perez <i>et al.</i> , 2017].	IV / D
<b>Déficit en anticorps</b>	<b>Recommandées par les 4 GPC</b>	
	1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.	Do
	2- Recommandées chez les patients qui présentent des symptômes significatifs, symptomatiques, des défauts primaires de la production d'anticorps ou de la fonction. Le traitement par IgIV est adapté à chaque individu afin de maintenir un taux minimal sérique d'IgG à un niveau normal selon l'âge du patient.	IIb / B
	3- Recommandées chez les patients qui présentent un faible taux d'IgG, un taux normal d'IgA, avec ou sans taux faible d'IgM et chez qui la cause d'une hypogammaglobulinémie secondaire a été exclue, chez des patients âgés de plus de 4 ans, ET avec un échec Documenté de la production d'anticorps après un vaccin conjugué ou non conjugué contre le pneumocoque ou à la suite d'un vaccin inactivé, OU un taux d'IgG inférieure à 2g/L et un retard dans le remplacement des Ig qui présente un risque significatif d'infection, OU chez les patients avec une absence d'hémagglutinines, OU chez les patients qui présentent peu de lymphocytes B mémoire à commutation de classe, ET chez les patients qui démontrent une susceptibilité accrue aux infections OU chez les patients qui présentent des manifestations auto-immunes, une maladie granulomateuse, une lymphoprolifération polyclonale inexpliquée ou qui ont un membre de leur famille atteint d'un déficit en anticorps. Les Ig Doivent être considéré chez les patients qui ont une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire suppurée.	2a
	4- Recommandées dans certains cas de déficit en anticorps. Le choix du traitement Doit être basé sur la classification immunologique du déficit spécifique en anticorps légers, modérés, graves et à mémoire. Le groupe avec un phénotype léger peut être suivi cliniquement. Toutefois, les IgIV peuvent être nécessaires si les patients ne répondent pas aux traitements médicaux [Bonilla <i>et al.</i> , 2015].	C
<b>Déficit en anticorps spécifiques avec un taux normal en Ig</b>	<b>Recommandées par les 5 GPC</b>	
	1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.	Do
	2- Recommandées chez les patients qui présentent un déficit en anticorps spécifiques en cas d'échec d'un traitement prophylactique aux antibiotiques à la suite d'une infection sévère, persistante, opportuniste ou récurrente. Le traitement Doit être approuvé par un immunologue et il doit y avoir présence d'une infection bactérienne sévère, persistante, opportuniste ou récurrente malgré un traitement continu par un antibiotique oral pendant 3 mois et il Doit y avoir été Documenté qu'un vaccin non conjugué contre le pneumocoque ou un autre polysaccharide a été un échec, car la réponse en anticorps sérique n'a pas été adéquate.	III / C
	3- Recommandées chez les nouveaux patients et chez ceux qui n'ont jamais testé le traitement par Ig, qui présentent des infections récurrentes et/ou persistantes malgré un traitement de prophylaxie par des antibiotiques oraux, ET un échec Documenté de la réponse à un vaccin conjugué ou non conjugué aux pneumocoques ou à un vaccin inactivé. Les Ig Doivent être considéré chez les patients qui ont une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire suppurée. Les IgIV sont recommandées chez les patients qui présentent un déficit avéré en anticorps spécifique ou reçoivent un traitement par Ig pour un diagnostic de déficit en sous-classe d'IgG, avec une infection potentiellement mortelle au cours des 12 derniers mois OU avec au moins 2 infections sérieuses au cours des 6 derniers mois qui ont requis plus qu'un traitement antibiotique standard. Les Ig Doivent être considéré chez les patients qui ont une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire suppurée.	4a / information insuffisante
	4- Recommandées pour le traitement des déficits immunitaires primaires avec un taux normal en IgG et un déficit en production d'anticorps spécifiques avec un possible bénéfice [Bonilla <i>et al.</i> , 2015].	III / C (déficit en IgG)
	5- Recommandées chez les patients qui présentent un déficit sélectif en anticorps avec un phénotype mémoire, car ce traitement peut présenter des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017].	IV / D
<b>Déficit en chaîne Kappa</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b>	
	1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.	Do
	2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps.	B / IIb
	3- Absence de recommandation	S.O.

<b>Déficit sélectif en IgM</b>	<b>Recommandées pour 3 des 4 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps. 3- Absence de recommandation 4- Recommandées pour les personnes atteintes d'un déficit en IgM. Toutefois, ce traitement semble peu susceptible d'être bénéfique [Perez <i>et al.</i> , 2017].	Do B / IIb S.O. IV / D
<b>Déficit sélectif en IgG</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps. 3- Absence de recommandation	Do B / IIb S.O.
<b>Mutation gain de fonction de CARD11</b>	<b>Recommandées par 3 des 4 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général.	Do
	2- Recommandées pour les déficits immunitaires associés avec des défauts significatifs en anticorps.	B / IIb
	3- Absence de recommandation	S.O.
	4- Recommandées pour les patients atteints d'un déficit de l'immunité innée associé à un défaut de NF-κB [Bonilla <i>et al.</i> , 2015].	B
<b>4-Déficits immunitaires associés à une dérégulation immunitaire</b>		
<b>Lymphohistiocytose hémophagocytaire</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Anomalie des Lymphocytes T régulateurs</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Autoimmunité avec ou sans lymphoprolifération</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Syndrome lymphoprolifératif auto-immun</b>	<b>Recommandées par 3 des 4 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Recommandée pour les personnes avec un diagnostic de syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X. 4- Recommandée pour les personnes avec un diagnostic de syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, une hypogammaglobulinémie et des infections [Bonilla <i>et al.</i> , 2015].	Do S.O. 2a C
<b>Syndrome de dérèglement immunitaire avec colite</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Susceptibilité au EBV ou lymphohistiocytose hémophagocytaire associée à EBV</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.

5- Déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires, de leur fonction ou des deux		
<b>Déficit en p14/LAMTOR2</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Neutropénie avec un déficit immunitaire combiné</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Déficit en GATA2</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Déficit en Rac2</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Déficit en cellules phagocytaires</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
6- Défauts dans l'immunité intrinsèque et innée		
<b>Prédisposition aux infections bactériennes invasives</b>	<b>Recommandées par 2 des 4 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation 4- Recommandées comme traitement de prévention des infections comprenant une antibiothérapie, hyperimmunisation et un traitement de remplacement des Ig pour les patients atteints d'un défaut de signalisation des TLR. Si la réponse au vaccin est faible, le traitement de remplacement des Ig Doit être considéré [Bonilla <i>et al.</i> , 2015].	Do S.O. S.O. C
<b>Asplénie congénitale isolée</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Mutation gain de fonction de STAT1</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Déficit en IL-17F, IL-17RA, IL-17RC, ACT1 ou CARD9</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Trypanosomiase</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.

<b>Prédispositions aux autres infections</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Épidermodysplasie verruciforme (syndrome de WHIM)</b>	<b>Recommandées par 2 des 4 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation 4- Le traitement du syndrome de WHIM Doit inclure un traitement de remplacement des Ig, G-CSF ou les deux pour réduire l'incidence des infections [Bonilla <i>et al.</i> , 2015].	Do S.O. S.O. C
<b>Prédisposition aux infections virales sévères</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Encéphalite causée par le virus herpès simplex</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>7- Maladies auto-inflammatoires</b>		
<b>Dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Déficit en ADA2</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Autres maladies auto-inflammatoires (Dont interphéronopathie de type 1)</b>	<b>Recommandées par 2 des 4 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation 4- Le traitement de l'interféronopathie de type 1 Doit être directement dirigé vers les infections et les complications auto-immunes (prednisone, IgIV et azathioprine) [Bonilla <i>et al.</i> , 2015].	Do S.O. S.O. C
<b>8- Déficits du complément</b>		
<b>Avec une susceptibilité élevée aux infections</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Avec une susceptibilité faible aux infections</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.

<b>9- Phénocopies des déficits immunitaires primaires</b>		
<b>Associées à une mutation somatique</b>	<b>Recommandées par 1 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	Do S.O. S.O.
<b>Associées à des auto-anticorps</b>	<b>Recommandées par 2 des 4 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation 4- Utilisation possible pour le déficit immunitaire associé à des auto-anticorps dirigé contre des cytokines [Bonilla <i>et al.</i> , 2015].	Do S.O. S.O. C
<b>Syndrome de Good</b>	<b>Recommandées par les 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections bactériennes pour les déficits immunitaires primaires en général. 2- Recommandées chez des personnes atteintes d'un thymome associé à une déplétion profonde en lymphocytes B et/ou avec un déficit significatif en anticorps. 3- Recommandées pour des patients âgés de plus de 4 ans, ET avec la preuve d'une diminution marquée des IgG et des IgA avec ou sans un faible taux d'IgM et chez qui la cause d'une hypogammaglobulinémie secondaire a été exclue, ET avec un échec documenté de la production d'anticorps après un vaccin conjugué ou non conjugué contre le pneumocoque ou à la suite d'un vaccin inactivé, OU un taux d'IgG inférieure à 2g/L et un retard dans le remplacement des Ig présentant un risque significatif d'infection, OU chez les patients avec une absence d'hémagglutinines, OU chez les patients qui présentent peu de lymphocytes B mémoire à commutation de classe, ET chez les patients qui démontrent une susceptibilité accrue aux infections OU chez les patients qui présentent des manifestations auto-immunes, une maladie granulomateuse, une lymphoprolifération polyclonale inexplicée ou qui ont un membre de leur famille atteint d'un déficit en anticorps.	Do III /C 2a
<b>Déficits immunitaires secondaires</b>		
<b>Général</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical. 2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprofylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été Documenté. 3- Absence de recommandation générale	Do III / C S.O.
<b>1- Iatrogène (médicamenteuse) hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement</b>		
<b>Aux agents ciblant les lymphocytes B</b>	<b>Recommandées par les 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical. 2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprofylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté.	Do III / C

	3- Recommandées chez les personnes qui présentent une hypogammaglobulinémie à la suite d'un traitement de déplétion des lymphocytes B lors d'infections bactériennes sévères et récurrentes ou lors d'une infection disséminée par un enterovirus. Les patients qui présentent une hypogammaglobulinémie avec un taux d'IgG < 4 g/L indépendamment de la fréquence et de la gravité des infections OU avec un taux d'IgG > 4 g/kg mais inférieure à la valeur de référence des IgG selon l'âge et avec au moins une infection pouvant mettre la vie du patient en danger au cours des 12 derniers mois OU avec un taux d'IgG > 4 g/kg mais inférieure à la valeur de référence des IgG selon l'âge et avec au moins deux infections sérieuses durant les 6 derniers mois qui ont requis plus qu'un traitement antibiotique standard OU la preuve d'un déficit de production d'anticorps à la suite d'une vaccination dans un contexte d'infection persistante affectant la fonction à long terme, telles que l'otite moyenne purulente persistante menaçant l'audition à long terme ET lorsque la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée OU est contre indiquée.	4a / information insuffisante
<b>Aux agents ciblant les plasmocytes</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical.	Do
	2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprophylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté.	III / C
	3- Absence de recommandation	S.O.
<b>Aux agents immunosuppresseurs</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical.	Do
	2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprophylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté.	III / C
	3- Absence de recommandation	S.O.
<b>Aux agents antinéoplasiques</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical.	Do
	2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprophylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté.	III / C
	3- Absence de recommandation	S.O.
<b>Aux médicaments antiépileptiques</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical.	Do
	2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprophylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté.	III / C
	3- Absence de recommandation	S.O.



<b>Autres médicaments</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical. 2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprofylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté. 3- Absence de recommandation	Do
		III / C
		S.O.
<b>2- Anomalie du système lymphatique ou perte de protéines suffisamment importante pour entraîner une hypogammaglobulinémie</b>		
<b>Chylothorax</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical. 2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprofylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté. 3- Absence de recommandation	Do
		III / C
		S.O.
<b>Entéropathie exsudative</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical. 2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprofylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté. 3- Absence de recommandation	Do
		III / C
		S.O.
<b>Lymphangiectasie intestinale</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical. 2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprofylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté. 3- Absence de recommandation	Do
		III / C
		S.O.
<b>Lymphœdème</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical. 2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprofylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté. 3- Absence de recommandation	Do
		III / C
		S.O.
<b>Syndrome néphrotique</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical.	Do

	2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprofylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté.	III / C
	3- Absence de recommandation	S.O.
<b>Grand brûlé</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical. 2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprofylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté. 3- Absence de recommandation	Do
		III / C
		S.O.
<b>3- Dystrophie myotonique de Steinert</b>		
<b>Dystrophie myotonique de Steinert</b>	<b>Recommandées par 2 des 3 GPC</b> 1- Recommandées pour prévenir les infections sévères et récurrentes dans le cas d'une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical. 2- Recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée et en présence d'infections sévères aux bactéries encapsidées qui sont persistantes malgré une antibioprofylaxie. Plus précisément, les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs, le taux d'IgG est inférieur à 5 g/L et un échec des vaccins non conjugués aux pneumocoques ou à un autre polysaccharide a été documenté. 3- Absence de recommandation	Do
		III / C
		S.O.
<b>4- Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature</b>		
<b>Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature</b>	<b>Aucune recommandation</b> 1- Absence de recommandation 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	S.O.
		S.O.
		S.O.
<b>5- Associé à la malnutrition</b>		
<b>Associé à la malnutrition</b>	<b>Aucune recommandation</b> 1- Absence de recommandation 2- Absence de recommandation 3- Absence de recommandation	S.O.
		S.O.
		S.O.

La légende associée au niveau de preuve et à la force de recommandation selon chacun des GPC est détaillée aux tableaux G3 à G10 de l'annexe G.

## 2.6.2. Dose et fréquence d'administration

### 2.6.2.1. Posologie pour les IgIV

En immunologie clinique, les IgIV sont administrées pour prévenir les infections mais aussi dans certains cas pour prévenir la survenue de bronchiectasie ou moduler les atteintes auto-immunes associées aux déficits immunitaires. Une dose de 0,4 à 0,6 g/kg, répétée toutes les 4 semaines, est généralement recommandée comme dose d'initiation et d'entretien pour le traitement des déficits immunitaires primaires par les 3 GPC nationaux et par le GPC canadien portant spécifiquement sur les déficits immunitaires primaires (voir le tableau G1 de l'annexe G) [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011; Shehata *et al.*, 2010]. Les guides ajoutent que le dosage des IgIV peut être modifié pour atteindre un niveau minimal d'IgG d'une valeur au moins minimal à la limite inférieure des IgG sériques spécifique à l'âge ou pour obtenir une efficacité clinique ou dans le cas d'un dommage à un organe. Le guide canadien précise, dans le cas d'un déficit spécifique en anticorps ou d'un déficit en sous-classe d'IgG, que les IgIV doivent être ajustées en fonction des résultats cliniques uniquement, car la mesure du taux résiduel d'IgG n'est pas utile dans ces conditions. Les guides canadien et australien ajoutent qu'une dose de 0,4 g/kg au cours du premier mois de traitement peut être prescrite en plus du traitement standard si le taux sérique d'IgG est inférieur à 4 g/l [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018]. En cas de maladie pulmonaire suppurative chronique, une dose d'IgIV de 0,4 à 0,8 g/kg ou une posologie plus fréquente peut être administrée si la maladie n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018]. La dose maximale totale ne doit toutefois pas dépasser 1 g/kg pendant une période de 4 semaines. Par ailleurs, le guide australien indique qu'une dose de 2 g/kg est recommandée en plus de la dose d'entretien pour gérer les infections d'entérovirus disséminées. Les guides ne font mention d'aucune particularité quant à la dose ou à la fréquence d'administration des IgIV chez l'enfant ou chez la femme enceinte.

Pour les déficits immunitaires secondaires, les 3 guides nationaux recommandent une dose d'IgIV identique à celle prescrite pour les déficits immunitaires primaires dans les mêmes conditions.

Les monographies des préparations d'IgIV homologuées par Santé Canada recommandent les mêmes posologies pour les déficits immunitaires primaires et secondaires (voir le tableau G2 de l'annexe G). En ce qui concerne le traitement de substitution à administrer dans les cas d'immunodéficience secondaire, la dose recommandée avec Privigen®, Panzyga® et Gammagard® est de 0,2 à 0,8 g/kg, administrée toutes les 3 ou 4 semaines avec une concentration sérique minimale cible d'IgG proposée d'au moins 5 g/l pour Privigen® et Panzyga® et d'au moins 4 à 6 g/l pour Gammagard® [CSL Behring Canada, 2019a; Octapharma Canada, 2019a; Shire Pharma Canada, 2018a]. Les posologies pour Gamunex® ou IGIvnx® recommandent une dose de 0,1 à 0,6 g/kg [Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016].

### 2.6.2.2. Autres considérations posologiques

Pour les patients dont l'indice de masse corporelle est supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal, il est précisé dans le guide britannique que les prescripteurs devraient considérer d'employer le poids ajusté pour calculer la dose d'IgIV à administrer [Department of Health, 2011]. Selon cette approche, qui repose sur le fait que les IgIV se distribuent très peu dans le tissu adipeux, les patients obèses ou en surpoids reçoivent une plus faible dose d'IgIV que si la dose était calculée en fonction de leur poids réel. Pour le calcul de la dose ajustée au poids, le guide britannique renvoie au calculateur disponible sur le site Web du Réseau régional ontarien de coordination du sang (RRoCS). Il est à souligner que le RRoCS y indique que l'emploi du poids ajusté concerne les « patients cliniquement obèses », et que cette forme de calcul n'est pas recommandée en pédiatrie, pour les patients (enfants ou adultes) qui mesurent moins de 1,52 m (5 pieds – 1,52 m) ou lorsque le poids réel est inférieur au poids idéal. Le guide australien considère quant à lui qu'une dose calculée en fonction du poids idéal peut être administrée à la discrétion du prescripteur puisque, malgré l'existence de certaines données à l'appui de l'emploi du poids maigre (poids excluant le tissu adipeux) pour déterminer la dose d'IgIV, des recherches supplémentaires sont nécessaires [National Blood Authority, 2018]. Par ailleurs, le guide canadien indique que le poids ajusté devrait servir, sauf avis contraire, pour calculer la dose à administrer à un patient obèse ou en surpoids [Prairie Collaborative IG, 2018].

### 2.6.2.3. Posologie pour les IgSC

Pour le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires, le GPC australien et le guide de Shehata recommandent l'usage d'IgSC à une dose de 0,1 à 0,15 g/kg répétée toutes les semaines pour atteindre un niveau minimal d'IgG au moins à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge (voir le tableau G1 de l'annexe G) [National Blood Authority, 2018; Shehata *et al.*, 2010]. Dans le guide australien, une précision est apportée à propos de la dose de départ des IgSC, la recommandation indique l'administration d'une dose de 0,4 g/kg durant le premier mois de traitement si le taux d'IgG est inférieur à 4 g/l. Le guide canadien, pour sa part, recommande l'administration des IgSC à une dose de 0,1 à 0,5 g/kg ajustée selon le poids, toutes les semaines [Prairie Collaborative IG, 2018]. Le guide britannique recommande de considérer les IgSC comme une option de traitement alternatif aux IgIV dans un contexte de thérapie de remplacement par Ig pour les déficits immunitaires primaires, sans recommander une posologie particulière [HQO, 2017].

Les IgSC sont approuvées par Santé Canada pour un usage chez les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire et dont l'état nécessite un traitement de substitution des Ig (voir le tableau G2 de l'annexe G) [CSL Behring Canada, 2019a; CSL Behring Canada, 2019b; Octapharma Canada, 2019b; Shire Pharma Canada, 2018b; Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016]. Les monographies des préparations d'IgSC homologuées par Santé Canada recommandent l'administration hebdomadaire d'une dose de 0,1 à 0,2 g/kg pour les produits Cutaquig® et Hizentra® [CSL Behring Canada, 2019b; Octapharma Canada, 2019b] et une dose de 0,2 à 0,5 g/kg qui peut être

fractionnée en dose quotidiennes (0,1 à 0,15 g/kg échelonnée sur plusieurs jours) pour obtenir une dose mensuelle cumulative de 0,3 à 1,0 g/kg, selon la concentration minimale sérique d'IgG visée, pour le produit Cuvitru® [Shire Pharma Canada, 2018b]. Les IgSC peuvent être administré à des intervalles allant d'une fois par jour [Shire Pharma Canada, 2018b] à une fois par semaine [Octapharma Canada, 2019b] ou toutes les deux semaines [CSL Behring Canada, 2019b]. Enfin, chez les patients qui ont déjà reçu un traitement de substitution par des IgIV, il est généralement recommandé de calculer la dose hebdomadaire des IgSC en convertissant la dose mensuelle administrée pour le traitement par des IgIV en une dose hebdomadaire équivalente [CSL Behring Canada, 2019a; CSL Behring Canada, 2019b; Octapharma Canada, 2019b; Shire Pharma Canada, 2018b; Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016]. Par contre, le calcul de la dose hebdomadaire sous-cutanée recommandée pour Gamunex® et IGIVnex® est quelque peu différent : il est recommandé de multiplier par 1,37 la dose intraveineuse mensuelle précédemment administrée avant de la convertir en dose hebdomadaire [Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016].

### **2.6.3. Contre-indication**

Les contre-indications communes aux IgIV indiquées dans les monographies (voir le tableau G2 de l'annexe G) sont :

- Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit;
- Antécédents de réaction anaphylactique ou de réaction systémique grave associés à l'administration d'Ig humaines;
- Déficit sélectif en IgA (IgA sériques < 0,05 g/L) avec présence d'anticorps anti-IgA.

Les GPC ne donnent pas d'information concernant les contre-indications.

#### 2.6.4. Précautions

Les précautions d'usage communes relatives aux IgIV provenant des monographies (voir le tableau G2 de l'annexe G) sont :

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

Chez les patients 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 à la concentration minimale disponible (Gammagard Liquid). Pour IGIVnex® et Gamunex®, la formulation est la suivante pour les patients exposés à l'insuffisance rénale aiguë : « réduire la dose, la concentration et/ou la vitesse de perfusion ». Les recommandations communes aux différentes IgIV sont :

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

Les monographies indiquent également de faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événements thromboemboliques (voir le tableau G2 de l'annexe G).

Privigen® doit en outre être administré avec prudence chez les patients atteints d'hyperprolémie (voir le tableau G2 de l'annexe G).

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

#### 2.6.5. Durée du traitement

Parmi les 3 GPC nationaux retenus, seulement le guide britannique classe les indications pour lesquelles il recommande l'usage des IgIV en deux catégories : un traitement à court terme défini comme inférieure ou égale à 3 mois ou un traitement à long terme

défini comme supérieur ou égal à 3 mois [Department of Health, 2011]. En outre, le guide britannique indique que les immunodéficiences primaires, le syndrome de Good avec une immunodéficiences, les déficits spécifiques en anticorps et les déficits secondaires en anticorps quelle qu'en soit la cause nécessitent un traitement à long terme. De plus, il précise que les immunodéficiences primaires, le syndrome de Good avec une immunodéficiences et les déficits spécifiques en anticorps sont des indications pour lesquelles le traitement aux IgIV est considéré comme de la plus haute priorité en raison d'un risque pour la vie des patients s'ils ne reçoivent pas ce traitement [Department of Health, 2011]. Le guide de Shehata indique que la personne atteinte d'un déficit immunitaire primaire peut avoir besoin d'un traitement de remplacement par Ig durant toute sa vie [Shehata *et al.*, 2010]. Les autres guides retenus, ainsi que les monographies, ne fournissent pas d'information concernant la durée de traitement recommandée.

#### **2.6.6. Critères d'amorce et d'arrêt**

Pour les déficits immunitaires primaires, 3 GPC précisent qu'une évaluation du traitement aux IgIV ou aux IgSC doit être réalisée par un immunologue spécialisé dans le cas du traitement de ces pathologies (voir le tableau G1 de l'annexe G) [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Shehata *et al.*, 2010]. Il est recommandé d'amorcer rapidement le traitement par IgIV après l'établissement du diagnostic de déficit immunitaire primaire [Bonilla *et al.*, 2015]. Lors de l'administration d'un vaccin, le traitement aux IgIV ou aux IgSC ne doit pas être arrêté ou modifié [Shehata *et al.*, 2010]. En ce qui concerne l'arrêt du traitement, il doit être considéré après 12 mois pour les déficits en sous-classe d'IgG, en anticorps ou en isotype et après 24 mois pour l'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance. Plus précisément, une augmentation du taux d'IgG à un niveau normal peut être un signe d'arrêt du traitement pour l'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance si le patient présente un niveau normal d'IgA et d'IgM et si le taux d'IgG semble également susceptible d'être normal [National Blood Authority, 2018; Bonilla *et al.*, 2015]. Le guide australien précise que le traitement de remplacement par Ig doit être prolongé au besoin pour permettre l'arrêt de la thérapie en septembre ou octobre, période qui correspond à la saison du printemps dans l'hémisphère sud, après une évaluation clinique et/ou immunologique du patient et avant de répéter le traitement [National Blood Authority, 2018].

Pour ce qui concerne les déficits immunitaires secondaires, le guide canadien indique que le traitement doit être interrompu si l'efficacité clinique n'a pas été obtenue ou selon l'état de la maladie sous-jacente à l'hypogammaglobulinémie [Prairie Collaborative IG, 2018]. De plus, il précise que l'utilisation continue des Ig doit être basée sur des mesures objectives d'efficacité du traitement établies avant le début de celui-ci. Pour le guide australien, l'arrêt du traitement doit être considéré après 12 mois de traitement si les taux sériques d'IgA et d'IgM tendent à augmenter et à se normaliser, indiquant ainsi un rétablissement du système immunitaire [National Blood Authority, 2018]. Dans ces conditions, un essai d'arrêt du traitement peut être envisagé si l'état clinique du patient est jugé bon.

## **2.6.7. Suivi du traitement**

### **2.6.7.1. Critères d'évaluation**

Pour évaluer l'efficacité du traitement aux IgIV ou aux IgSC, 3 GPC recommandent une mesure des taux d'IgG sérique [National Blood Authority, 2018; Bonilla *et al.*, 2015; Shehata *et al.*, 2010], un décompte plaquettaire et un suivi des paramètres chimiques du sérum pour les déficits immunitaires primaires [Bonilla *et al.*, 2015]. Quant au test de mesure du taux d'IgG, le guide australien précise que les échantillons de sang doivent être prélevés à deux reprises à au moins une heure d'intervalle et qu'au moins un échantillon doit être prélevé lorsque le patient ne présente aucune infection [National Blood Authority, 2018]. De plus, une période d'élimination des Ig de 4 à 6 mois est nécessaire pour permettre une évaluation précise du traitement dans le cas des déficits en sous classe d'IgG, des déficits en anticorps et des déficits en isotypes [National Blood Authority, 2018]. En ce qui concerne les déficits immunitaires secondaires, le guide australien recommande d'employer les mêmes critères d'évaluations que pour les déficits immunitaires primaires.

### **2.6.7.2. Fréquence de l'évaluation**

En général, l'évaluation de l'efficacité des IgIV ou des IgSC doit être réalisée tous les 3 à 6 mois pour les enfants et tous les 6 à 12 mois pour les adultes dans le cas des déficits immunitaires primaires [Bonilla *et al.*, 2015; Shehata *et al.*, 2010]. Le guide de pratique clinique de Shehata précise qu'une réévaluation du dosage des Ig avant la visite annuelle doit être conduite lors d'une infection sévère, de l'absence d'une réduction attendue de la fréquence et de la gravité des infections, de l'échec du traitement chez les enfants ou du développement de complications auto-immunes [Shehata *et al.*, 2010]. Enfin, à propos des déficits immunitaires secondaires, le guide australien recommande d'appliquer les mêmes fréquences d'évaluations que pour les déficits immunitaires primaires.



# DISCUSSION

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre du présent projet, l'efficacité et l'innocuité des IgIV et des IgSC ont été évaluées relativement aux indications suivantes : l'ensemble des déficits immunitaires primaires et des déficits immunitaires secondaires ne comprenant pas les déficits immunitaires secondaires associés à un cancer hématologique ou à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. De plus, la recension des recommandations de bonnes pratiques cliniques a été réalisée afin de repérer les modalités d'usage des IgIV ou des IgSC. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données scientifiques sont présentés ci-dessous.

## Bilan des principaux constats

### Efficacité des IgIV

Des études primaires et des revues systématiques d'études primaires portant sur l'efficacité des IgIV dans 11 indications immunologiques étudiées ont été repérées.

- Concernant 2 de ces 11 indications, soit les agammaglobulinémies et les déficits immunitaires communs variables génétiquement caractérisés ou non, les résultats respectifs des 13 études quasi expérimentales comparatives avant-après et d'une étude de cohorte montrent, avec un niveau de preuve jugé de faible à modéré, que les IgIV étaient efficaces selon les paramètres cliniques évalués. Plus précisément, les IgIV ont été plus efficaces à prévenir les infections, chez les personnes atteintes d'agammaglobulinémie comparativement à une période sans traitement par Ig ou à l'administration intramusculaire d'Ig, et cela proportionnellement à la dose d'IgIV administrée. En ce qui concerne les déficits immunitaires communs variables, les résultats des études montrent une efficacité des IgIV comme traitement prophylactique des infections comparativement à la période précédant le traitement par Ig.
- Concernant 2 de ces 11 indications, soit le syndrome d'hyper IgM et les déficits en sous-classe d'IgG (associés ou non à un déficit en IgA), les résultats de 4 études quasi expérimentales comparatives avant-après montrent, avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgIV semblent prévenir le développement d'infections comparativement à une période sans traitement par Ig. Plus précisément, les résultats de l'unique étude portant sur le syndrome d'hyper IgM indiquent une efficacité supérieure des IgIV pour prévenir certaines infections comme les otites, mais cette efficacité n'est pas observée pour l'ensemble des infections. En ce qui concerne les déficits en sous-classe d'IgG, les résultats des études montrent une efficacité significative des IgIV pour prévenir les infections et tout particulièrement dans le cas du déficit en IgG2.

- Concernant 1 des 11 indications, soit l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance, les résultats des 2 études de cohorte et d'une étude quasi expérimentale comparative avant-après montrent, avec un niveau de preuve jugé faible, une efficacité relative des IgIV en contexte de prévention des infections. Toutefois, les résultats de ces études montrent aussi que le traitement par IgIV augmente la période de retour à des niveaux sériques normaux des immunoglobulines selon l'âge de l'enfant comparativement à aucun traitement par Ig.
- Concernant 2 des 11 indications, soit les déficits immunitaires secondaires associés aux agents ciblant les lymphocytes B dont le rituximab ou aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose, les résultats des 2 études quasi expérimentales comparatives avant-après montrent, avec un niveau de preuve jugé faible, une efficacité des IgIV pour prévenir les infections comparativement à la période précédant le début du traitement par Ig pour les 2 indications.
- Concernant 3 des 11 indications, soit les déficits immunitaires secondaires associés à un chylothorax, à un syndrome néphrotique ou chez les grands brûlés, les résultats respectifs des 2 études de cohorte et d'un ECRA montrent, avec un niveau de preuve jugé faible, une amélioration des taux d'IgG à la suite du traitement par Ig, sans prévention efficace des infections. Plus précisément, les résultats des 2 études portant sur des personnes atteintes d'un chylothorax ou d'un syndrome néphrotique n'indiquent aucune différence significative à propos de l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections. En ce qui concerne les grands brûlés, les résultats de l'essai clinique montrent seulement une efficacité significative des IgIV pour améliorer le taux d'IgG sérique, sans analyse complémentaire sur l'effet des Ig sur l'incidence des infections.
- Concernant 1 de ces 11 indications, soit les nouveau-nés prématurés qui présentent un système immunitaire immature, les résultats des 18 ECRA ne montrent en général, avec un niveau de preuve global jugé de modéré à élevé, aucune différence significative quant à l'efficacité des IgIV administrées en prévention des infections chez les nouveau-nés prématurés comparativement aux conditions classiques de prise en charge de cette population particulière. Dans un contexte de traitement des infections, les résultats discordants des 4 ECRA n'ont pas permis de conclure à propos de l'efficacité des IgIV comme traitement complémentaire aux antibiotiques dans le cas d'une septicémie chez des nourrissons prématurés.

Aucune étude primaire (ECRA ou étude de cohorte rétrospective ou étude non-comparative avant-après) n'a été repérée à propos de l'efficacité des IgIV en ce qui concerne les déficits immunitaires primaires suivants : les déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale, les déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques, le déficit sélectif en IgA, les déficits en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig, le déficit en chaîne Kappa, le déficit

sélectif en IgM, le déficit sélectif en IgG, une mutation gain de fonction de CARD11, les déficits immunitaires associés à une dérégulation immunitaire, les déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction, les défauts dans l'immunité intrinsèque et innée, les maladies auto-inflammatoires, les déficits du complément et les phénocopies des déficits immunitaires primaires.

Aucune étude n'a été également recensée concernant les déficits immunitaires secondaires suivants : une hypogammaglobulinémie secondaire à un médicament tel que les agents ciblant les lymphocytes B (autres que le rituximab), les thérapies par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique ciblant CD-19 ou CD-22 (CAR-T), les agents ciblant les plasmocytes, les agents antinéoplasiques, les médicaments antiépileptiques ou d'autres médicaments, une hypogammaglobulinémie associée à une anomalie du système lymphatique dont l'entéropathie exsudative, la lymphangiectasie intestinale et le lymphœdème, une hypogammaglobulinémie associée à une dystrophie myotonique de Steinert et une hypogammaglobulinémie associée à la malnutrition.

Le niveau de preuve global associé à chacune des indications immunologiques à l'étude est indiqué dans le tableau 22.

**Tableau 22 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique relative à l'efficacité des IgIV selon l'indication**

Niveau de preuve	Indications	
	Efficacité des IgIV	Aucune différence significative comparativement à aucun traitement par Ig
<b>Modéré à élevé</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les nouveau-nés prématurés présentant un système immunitaire immature dans un contexte de prévention des infections</li> </ul>
<b>Modéré à faible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agammaglobulinémies génétiquement caractérisées ou non<sup>1</sup></li> <li>Déficits immunitaires communs variables génétiquement caractérisés ou non<sup>1</sup></li> </ul>	
<b>Faible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Syndrome d'hyper IgM<sup>1</sup></li> <li>Déficits en sous-classe d'IgG (associés ou non à un déficit en IgA)</li> <li>Hypogammaglobulinémie associée aux agents ciblant les lymphocytes B dont le rituximab</li> <li>Hypogammaglobulinémie associée aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose</li> <li>Hypogammaglobulinémie associée à un chylothorax</li> <li>Hypogammaglobulinémie associée à un syndrome néphrotique</li> <li>Hypogammaglobulinémie chez un grand brûlé</li> <li>Chez les nouveau-nés prématurés présentant un système immunitaire immature dans un contexte de traitement des infections</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance</li> </ul>

<p><b>Absence d'étude repérée selon nos caractères méthodologiques basés sur la présence d'un groupe témoin</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficiences immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale<sup>1</sup></li> <li>• Déficiences immunitaires combinées avec caractéristiques associées ou syndromiques<sup>1</sup></li> <li>• Déficit sélectif en IgA</li> <li>• Déficiences en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig</li> <li>• Déficit en chaîne Kappa</li> <li>• Déficit sélectif en IgM</li> <li>• Déficit sélectif en IgG</li> <li>• Mutation gain de fonction de CARD11</li> <li>• Déficiences immunitaires associées à une dérégulation immunitaire</li> <li>• Déficiences congénitales du nombre de cellules phagocytaires, de leur fonction ou des deux</li> <li>• Défauts dans l'immunité intrinsèque et innée</li> <li>• Maladies auto-inflammatoires</li> <li>• Déficiences du complément</li> <li>• Phénotypes des déficiences immunitaires primaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypogammaglobulinémie associée aux agents ciblant les lymphocytes B (anti-CD20 ou anti-CD19) ou aux CAR-T</li> <li>• Hypogammaglobulinémie associée aux agents ciblant les plasmocytes</li> <li>• Hypogammaglobulinémie associée aux agents antinéoplasiques</li> <li>• Hypogammaglobulinémie associée aux médicaments antiépileptiques</li> <li>• Hypogammaglobulinémie associée à d'autres médicaments</li> <li>• Hypogammaglobulinémie associée à une entéropathie exsudative</li> <li>• Hypogammaglobulinémie associée à une lymphangiectasie intestinale</li> <li>• Hypogammaglobulinémie associée à un lymphœdème</li> <li>• Hypogammaglobulinémie associée à une dystrophie myotonique de Steinert</li> <li>• Hypogammaglobulinémie associée à la malnutrition</li> </ul>
---	---	---

1. L'usage des Ig est reconnu pour ces indications malgré l'absence d'étude repérée selon nos critères méthodologiques basés sur la présence d'un groupe témoin (données scientifiques basées sur des études de cas et des séries de cas).

### Innocuité des IgIV

Les effets indésirables (EI) associés à l'usage des IgIV et rapportés dans la littérature scientifique sont le plus souvent d'ordre systémique et ils ne sont pas graves. Ils incluent les céphalées, la fièvre et les frissons. Des effets indésirables graves (EIG), habituellement rares, ont toutefois été décrits, tels que des réactions allergiques majeures de type anaphylactique, des réactions thromboemboliques, des réactions hémolytiques et des cas de méningite aseptique.

Les résultats des 6 ECRA dans lesquels un placebo servait de comparateur ne montrent aucune différence statistiquement significative concernant l'incidence des effets indésirables rapportés comparativement à ceux observés après l'administration d'un placebo. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été rapportée pour ce qui est de l'incidence des effets indésirables graves. En outre, un ECRA rapporte un nombre d'effets indésirables sérieux équivalent entre le groupe de nouveau-nés prématurés recevant des Ig et celui recevant un placebo. De plus, les résultats comparatifs des EI entre les IgIV et un traitement par *oral immunomodulator bacterial extract* ou par pénicilline G benzathine indiquent qu'un participant sur cinq a développé un effet indésirable léger durant la période de traitement aux IgIV alors qu'aucun participant n'a développé d'effet indésirable durant la période de traitement par *oral immunomodulator bacterial extract* ou par pénicilline G benzathine. Enfin, les résultats de 6 études évaluant l'efficacité des IgIV comparativement à un groupe témoin qui n'avait reçu aucun traitement par Ig ont rapporté l'absence d'effets indésirables dans le groupe traité aux IgIV, sans indiquer résultats sur l'innocuité pour le groupe témoin. Aucun résultat sur les EI n'a également été rapporté pour les comparateurs employés dans les deux études qui ont comparé l'efficacité des IgIV à celle d'un traitement par IgIM

et dans les 6 études qui ont comparé une période traitement aux IgIV à une période de traitement sans Ig.

### **Efficacité des IgSC**

La preuve établie concernant l'efficacité du traitement par des IgSC dans des indications en immunologie clinique repose sur 5 études de cohorte, 5 études quasi expérimentales comparatives avant-après et un ECRA croisé dans une population de personnes atteintes de manière générale d'un déficit immunitaire primaire. Les résultats de ces études indiquent, avec un niveau de preuve jugé de faible à modéré, que les IgSC seraient au moins aussi efficaces que les IgIV pour prévenir les infections et augmenter le taux sérique d'IgG à un niveau normal chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire. Enfin, une étude qui a établi l'efficacité du traitement en se basant sur l'augmentation du taux d'IgG sérique par rapport à la valeur initiale et qui correspond à un retour au niveau normal d'IgG montre une amélioration statistiquement significative des conditions immunologiques chez les personnes traitées aux IgSC comparativement à celles traitées aux IgIV.

### **Innocuité des IgSC**

Les effets indésirables des IgSC rapportés dans les 5 études retenues sont majoritairement des réactions locales au site de l'injection, qui étaient décrites comme légères et transitoires. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans ces études.

### **Modalités d'usage**

Parmi les GPC retenus, les recommandations relatives à l'usage des IgIV sont relativement similaires pour la plupart des indications immunologiques retenues. Toutefois, un très grand nombre d'indications immunologiques ne présentaient aucune recommandation. Les recommandations relatives à la posologie sont similaires entre les guides qui recommandent une dose de 0,4 à 0,6 g/kg d'IgIV répétée toutes les 4 semaines pour prévenir le développement d'infections chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire. Les guides ajoutent qu'une dose plus forte d'IgIV ou une posologie plus fréquente peut être donnée en cas de maladie suppurative chronique mal contrôlée ou si le taux sérique d'IgG est inférieur à 4 g/l. Toutefois, la dose maximale totale ne doit pas dépasser 1 g/kg pendant une période de 4 semaines.

### **Forces et limites**

Une des forces principales de l'ensemble des revues systématiques réalisées aux fins du présent projet est qu'elles reposent sur une méthodologie rigoureuse et explicite, comprenant une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. De plus, les données probantes analysées pour une indication, soit chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaires immatures, et qui repose sur de nombreux ECRA et métaanalyses sont associées à un niveau de preuve jugé de modéré

à élevé dans un contexte de prévention des infections. Ce travail comporte néanmoins des limites qui doivent être soulignées.

Le manque de données scientifiques pour une majorité des indications ainsi que la faible qualité des données scientifiques qui ont servi à évaluer l'efficacité des IgIV dans un très grand nombre d'indications étudiées constituent les limites principales de ce travail. Or, ce constat s'explique notamment par le fait que les déficits immunitaires sont majoritairement des maladies rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'un essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) qui compterait un nombre suffisant de patients. De plus, pour certaines indications (ex. : les agammaglobulinémies, les déficits immunitaires combinés sévères, les déficits immunitaires combinés, les déficits immunitaires communs variable etc.), il est non éthique de réaliser un ECRA ayant comme comparateur un placebo ou une autre option thérapeutique puisque l'usage des Ig est reconnu comme étant le traitement standard et indispensable. La grande majorité des études portant sur l'efficacité des Ig comme traitement des déficits immunitaires sont majoritairement des études de cas ou des séries de cas, qui n'ont pas été sélectionnés pour ce travail, selon les critères méthodologiques préétablis pour ce projet.

En effet, 8 groupes d'indication pour les déficits immunitaires primaires ainsi que plusieurs indications réunies dans 4 groupes pour les déficits immunitaires secondaires sont associées à un niveau de preuve jugé insuffisant, car aucune étude primaire qui aurait pu servir à évaluer l'efficacité des IgIV n'a été retenue ou elles sont inexistantes. De plus, les données probantes analysées sur 10 des 11 indications pour lesquelles des études ont été retenues sont associées à un niveau de preuve jugé faible, car seules des études quasi expérimentales comparatives avant-après portant sur de petits effectifs étaient disponibles, si bien qu'il est difficile de généraliser avec confiance leurs résultats pour les appliquer à toutes les personnes concernées par l'indication étudiée. En outre, le devis d'études appliqué ne permettait généralement pas de conclure directement à propos de l'efficacité des IgIV, car les données sur l'efficacité des IgIV étaient souvent comparées à une période précédant le traitement par Ig, d'une durée inconnue ou variable. De plus l'état clinique du patient pouvait également être différent en raison de l'absence d'un diagnostic et d'une prise en charge qui pouvait être inadéquate. Concernant les deux indications pour lesquelles les données probantes sont associées à un niveau de preuve jugé modéré, 13 études quasi expérimentales comparatives avant-après ou de cohorte étaient disponibles. Toutefois, ces études sont généralement de faible qualité méthodologique et comportent un risque de biais important. Les indications pour lesquelles les données probantes sont associées à un niveau de preuve faible ou insuffisant sont très rares et ne peuvent pas faire l'objet d'ECRA portant sur un nombre suffisant de patients. De plus, aucune étude comparant l'efficacité des IgIV à celle d'un placebo ou à aucun traitement chez des personnes atteintes par un déficit immunitaire humoral ne peut être réalisée, car le fait de ne pas administrer un traitement considéré comme efficace à ces personnes à risque d'infection grave est reconnu par la communauté scientifique comme étant non éthique.

Une autre limite tient au fait que les résultats cliniques d'intérêt présentés dans les études quasi expérimentales comparatives avant-après étaient très souvent basés sur un

horizon temporel variable entre la période de traitement avec et sans Ig. La dose d'IgIV administrée pouvait également être mal définie selon certaines études ou très variable dans d'autres études. Le devis des études retenues basé sur la comparaison de deux périodes avec et sans Ig chez un même participant constitue également une limite importante pour l'évaluation de l'efficacité des IgIV.

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

Les données scientifiques en appui à l'usage des IgSC dans les indications immunologiques sont associées à un niveau de preuve jugé de modérée à faible et elles portent en grande majorité sur les déficits immunitaires primaires. Les études retenues pour évaluer l'efficacité des IgSC présentent les mêmes limites que les études retenues pour apprécier les IgIV.

Enfin, la revue systématique des recommandations de bonnes pratiques cliniques portant sur les modalités d'usage des IgIV repose également sur une méthodologie explicite qui comprend une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse des conclusions. Toutefois, bien que la qualité méthodologique des 7 GPC ait été jugée suffisante pour qu'ils soient retenus à la suite de leur évaluation, de nombreuses indications à l'étude n'y ont pas été abordées. De plus, les 3 GPC nationaux retenus ont établi des recommandations d'usage des Ig de manière générale pour traiter les déficits immunitaires primaire et secondaire, en précisant très peu les différentes pathologies associées. De plus, la qualité méthodologique des études primaires qui ont servi à élaborer les recommandations contenues dans ces documents n'a pas été évaluée par l'INESSS.

## CONCLUSION

Une revue systématique de la littérature a été effectuée pour chacune des indications associées aux déficits immunitaires primaires et secondaires présentés dans le tableau-1 afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement par des IgIV pour chacune des indications immunologiques à l'étude. Le niveau de preuve global attribué aux données scientifiques repérées a été évalué et il permet à l'INESSS de conclure ce qui suit :

- L'efficacité des IgIV est établie, avec un niveau de preuve jugé de faible à modéré, pour le traitement des agammaglobulinémies et des déficits immunitaires communs variables génétiquement caractérisés ou non.
- Les IgIV semblent être efficaces, avec un niveau de preuve faible, pour le traitement du syndrome d'hyper IgM, de l'hypogammaglobulinémie associée au rituximab ou aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose, de l'hypogammaglobulinémie associée à un chylothorax ou à un syndrome néphrotique ou chez les grands brûlés et pour le traitement d'infections chez les nouveau-nés qui présentent un système immunitaire immature.
- L'efficacité des IgIV semble être insuffisante, avec un niveau de preuve jugé de faible à élevé, pour la prévention des infections chez les nouveau-nés prématurés qui présentent un système immunitaire immature et pour le traitement de l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance.
- Les données scientifiques ne permettent pas de tirer des conclusions concernant l'efficacité des IgIV pour le traitement des déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale, des déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques, du déficit sélectif en IgA, des déficits en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig, du déficit en chaîne Kappa, du déficit sélectif en IgM, du déficit sélectif en IgG, d'une mutation gain de fonction de CARD11, des déficits immunitaires associés à une dérégulation immunitaire, des déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction, des défauts dans l'immunité intrinsèque et innée, des maladies auto-inflammatoires, des déficits du complément, des phénocopies des déficits immunitaires primaires, des hypogammaglobulinémies associées aux agents ciblant les lymphocytes B, ou aux CAR-T, ou à un traitement immunosuppresseur, ou aux agents ciblant les plasmocytes, ou d'autres médicaments (agents antinéoplasiques médicaments antiépileptiques, etc) et des hypogammaglobulinémies associées à une entéropathie exsudative, ou à une lymphangiectasie intestinale, ou à un lymphœdème, ou à une dystrophie myotonique de Steinert, ou à la malnutrition.

Il est important de rappeler que plusieurs des indications immunologiques étudiées sont rares. Les conclusions sont donc limitées par un faible nombre d'études disponibles sur ce sujet et de participants à ces études. La plupart des données scientifiques disponibles sur l'efficacité d'un traitement par IgIV pour les déficits immunitaires primaires à l'étude



comportent des limites méthodologiques et soulèvent des incertitudes importantes. Par ailleurs, l'administration d'IgIV peut être associée à la survenue d'effets indésirables le plus souvent non grave. Des effets indésirables graves, lesquels surviennent rarement, ont toutefois été rapportés.

Les données scientifiques sur l'efficacité d'un traitement par des IgSC dans des indications immunologiques sont limitées aux déficits immunitaires primaires et elles sont associées à un niveau de preuve jugé de faible à modéré. Les IgSC semblent efficaces pour la prévention des infections chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire. Les effets indésirables rapportés dans les études retenues sur les IgSC sont principalement locaux et transitoires. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Les données relatives aux modalités d'usage des IgIV proviennent principalement de 3 GPC nationaux de bonne qualité méthodologique. Toutefois les recommandations d'usage des IgIV ont été établies de manière générale pour les déficits immunitaires primaire et secondaire, en précisant très peu les différentes pathologies associées. Les posologies recommandées dans les guides retenus concordent : ceux-ci recommandent généralement une dose de 0,4 à 0,6 g/kg d'IgIV répétée toutes les 4 semaines lors de l'initiation ou de l'entretien du traitement.

## RÉFÉRENCES

- Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol* 2012;32(6):1180-92.
- 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).
- Aghamohammadi A, Moazzami K, Rezaei N, Karimi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. ENT manifestations in Iranian patients with primary antibody deficiencies. *J Laryngol Otol* 2008;122(4):409-13.
- Aghamohammadi A, Moin M, Farhoudi A, Rezaei N, Pourpak Z, Movahedi M, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;40(2):113-8.
- Ahmed SS, Chowdhury M, Hoque MM, Begum D, Ahmed A. Role of intravenous immunoglobulin (IVIG) as an adjuvant in the treatment of neonatal sepsis in preterm babies. *J Bangladesh Coll Phys Surg* 2006;24(3):97-104.
- Atici A, Satar M, Karabay A, Yilmaz M. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of nosocomial sepsis. *Indian J Pediatr* 1996;63(4):517-21.
- Baker CJ, Melish ME, Hall RT, Casto DT, Vasan U, Givner LB. Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. The Multicenter Group for the Study of Immune Globulin in Neonates. *N Engl J Med* 1992;327(4):213-9.
- Baris S, Ercan H, Cagan HH, Ozen A, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Bahceciler NN. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(7):514-21.
- Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kiliç S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). *Turk J Pediatr* 2005;47(3):239-46.
- Bernatowska E, Madalinski K, Janowicz W, Weremowicz R, Gutkowski P, Wolf HM, Eibl MM. Results of a prospective controlled two-dose crossover study with intravenous immunoglobulin and comparison (retrospective) with plasma treatment. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;43(2):153-62.
- Bezrodnik L, Gomez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Diaz Ballve D, Seminario G, et al. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: A multicenter study in Argentina. *J Clin Immunol* 2013;33(7):1216-22.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1186-205.e1-78.

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018;38(1):129-43.
- 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.
- Bryan BA, Battersby A, Shillitoe BM, Barge D, Bourne H, Flood T, et al. Respiratory health and related quality of life in patients with congenital agammaglobulinemia in the northern region of the UK. *J Clin Immunol* 2016;36(5):472-9.
- Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(6):1001-4.
- Bussel JB. Intravenous gammaglobulin in the prophylaxis of late sepsis in very-low-birth-weight infants: Preliminary results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 4):S457-62.
- Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(2):106-11.
- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Björkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000;20(2):94-100.
- Chirico G, Rondini G, Plebani A, Chiara A, Massa M, Ugazio AG. Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates. *J Pediatr* 1987;110(3):437-42.
- Chou YH et Yau KI. The use of prophylactic intravenous immunoglobulin therapy in very low birthweight infants. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1998;21(4):371-6.
- Clapp DW, Kliegman RM, Baley JE, Shenker N, Kyllonen K, Fanaroff AA, Berger M. Use of intravenously administered immune globulin to prevent nosocomial sepsis in low birth weight infants: Report of a pilot study. *J Pediatr* 1989;115(6):973-8.
- Conway SP, Ng PC, Howel D, Maclain B, Gooi HC. Prophylactic intravenous immunoglobulin in pre-term infants: A controlled trial. *Vox Sang* 1990;59(1):6-11.
- 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.; 2019a. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Privigen/FR/Privigen-Monographie-de-produit.pdf>.

- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Hizentra® - Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) - Solution injectable à 20 %. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2019b. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Hizentra/FR/Hizentra-Monographie-de-produit.pdf>.
- Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boule A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101(4):435-9.
- De Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4(6):745-53.
- 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>.
- Didato MA, Gioeli R, Priolisi A. The use of intravenous gamma-globulin for prevention of sepsis in pre-term infants. A controlled clinical trial. *Helv Paediatr Acta* 1989;43(4):283-94.
- Dorna MB, Santos CJ, Castro AP, Oliveira LA, Suzuki L, Ferme AL, et al. Primary hypogammaglobulinemia: The impact of early diagnosis in lung complications. *Rev Assoc Med Bras* 2016;62(6):530-6.
- Duse M, Iacobini M, Leonardi L, Smacchia P, Antonetti L, Giancane G. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(1):349-53.
- Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bauer CB, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1994;330(16):1107-13.
- Fasth A et Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr* 2007;96(10):1474-8.
- Favre O, Leimgruber A, Nicole A, Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency. *Allergy* 2005;60(3):385-90.
- 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>.
- Genel F et Kutukculer N. Prospective, randomized comparison of OM-85 BV and a prophylactic antibiotic in children with recurrent infections and immunoglobulin A and/or G subclass deficiency. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003;64(8):600-15.
- Gouilleux-Gruart V, Chapel H, Chevret S, Lucas M, Malphettes M, Fieschi C, et al. Efficiency of immunoglobulin G replacement therapy in common variable immunodeficiency: Correlations with clinical phenotype and polymorphism of the neonatal Fc receptor. *Clin Exp Immunol* 2013;171(2):186-94.
- 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).
- Gür-Çetinkaya P, Çağdaş-Ayvaz DN, Öksüz AB, Ertoy A, Hayran U, Özkan F, et al. Advantage of the subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in primary immunodeficient patients with or without secondary protein loss. *Turk J Pediatr* 2018;60(3):270-6.
- Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: Guidelines for our times. *Eur J Pediatr* 2014;173(6):757-65.
- Hansbrough JF, Miller LM, Field TO Jr, Gadd MA. High dose intravenous immunoglobulin therapy in burn patients: Pharmacokinetics and effects on microbial opsonization and phagocytosis. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(5 Suppl):S49-56.
- Haque KN, Zaidi MH, Haque SK, Bahakim H, el-Hazmi M, el-Swailam M. Intravenous immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm and low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(6):622-5.
- Health Quality Ontario (HQO). Home-based subcutaneous infusion of immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: A health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2017;17(16):1-86.
- Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017;177(2):208-20.
- Hoskote AU, Ramaiah RN, Cale CM, Hartley JC, Brown KL. Role of immunoglobulin supplementation for secondary immunodeficiency associated with chylothorax after pediatric cardiothoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(5):535-41.
- INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszczak E, Darlow B, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011;365(13):1201-11.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité, innocuité et modalités d'usage des immunoglobulines en hématologie – Rapport de revues systématiques. Rapport rédigé par Frédéric St-Pierre et Audrey Magron. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS\\_Rapport\\_RS\\_Immunoglobulines.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Rapport_RS_Immunoglobulines.pdf).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal des immunoglobulines en neurologie [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/consulter-une-publication/publication/usage-optimal-des-immunoglobulines-en-neurologie.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques – Guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS\\_Normes\\_production\\_revues\\_systematiques.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2016 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2018a. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2495\\_accidents\\_incidents\\_transfusionnels\\_2016.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2495_accidents_incidents_transfusionnels_2016.pdf).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2016-2017. Québec, Qc : INSPQ; 2018b. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2366\\_utilisation\\_immunoglobulines\\_intraveineuses\\_sous\\_cutanes.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2366_utilisation_immunoglobulines_intraveineuses_sous_cutanes.pdf).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2015. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2094\\_incidents\\_accidents\\_transfusionnels\\_systeme\\_hemovigilance.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2094_incidents_accidents_transfusionnels_systeme_hemovigilance.pdf).
- Jenson HB et Pollock BH. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1998;22(1):50-63.
- Jenson HB et Pollock BH. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997;99(2):E2.
- Kanakoudi-Tsakalidou F, Drossou-Agakidou V, Pratsidou P, Pardalos G, Andreou A. Prophylactic intravenous administration of immune globulin in preterm infants: Effect on serum immunoglobulin concentrations during the first year of life. *J Pediatr* 1991;119(4):624-9.
- Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2014;34(2):204-11.



- Kinney J, Mundorf L, Gleason C, Lee C, Townsend T, Thibault R, et al. Efficacy and pharmacokinetics of intravenous immune globulin administration to high-risk neonates. *Am J Dis Child* 1991;145(11):1233-8.
- Knutsen AP, Leiva LE, Caruthers C, Rodrigues J, Sorensen RU. Streptococcus pneumoniae antibody titres in patients with primary antibody deficiency receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) compared to subcutaneous immunoglobulin (SCIG). *Clin Exp Immunol* 2015;182(1):51-6.
- 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.
- Lacy JB et Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: Meta-analyses. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72(3):F151-5.
- Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992;146(3):335-9.
- Lingman-Framme J et Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: An evidence-based review. *Drugs* 2013;73(12):1307-19.
- Magny JF, Bremard-Oury C, Brault D, Menguy C, Voyer M, Landais P, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high-risk premature infants: Report of a multicenter, double-blind study. *Pediatrics* 1991;88(3):437-43.
- Memmedova L, Azarsiz E, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep* 2013;5(3):e14.
- Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Movahedi M, et al. X-linked agammaglobulinemia: A survey of 33 Iranian patients. *Immunol Invest* 2004;33(1):81-93.
- National Blood Authority. Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia: Version 3. Canberra, Australie : National Blood Authority; 2018. Disponible à : <https://www.criteria.blood.gov.au>.
- Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Golding B. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 1979;36(2):237-43.
- Octapharma Canada. Monographie de produit : PANZYGA®. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2019a. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00053036.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053036.PDF).
- Octapharma Canada. Monographie de produit : cutaquig®. Immunoglobuline (humaine) sous-cutanée. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2019b. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00053019.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053019.PDF).
- Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994;24(3):427-36.

- Ohlsson A et Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013a;(7):CD000361.
- Ohlsson A et Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2013b;(7):CD001239.
- Olinder-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P, Friman V, Vietorisz A, Björkander J. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: A long-term follow-up. *Scand J Infect Dis* 2007;39(1):44-50.
- Pac M et Bernatowska E. Polish experience with immunoglobulin replacement treatment by subcutaneous infusion. *Centr Eur J Immunol* 2005;30(3-4):78-82.
- 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.
- Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighipour L, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39(2):114-20.
- 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>.
- Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999;134(5):589-96.
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007;27(3):308-16.
- Ratrisawadi V, Srisuwanporn T, Puapondh Y. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for infection in very low birth-weight infants. *J Med Assoc Thai* 1991;74(1):14-8.
- Rinaldi M, Bardelli F, Rampazzo R, Lusuriello P, Messori A. Effectiveness of immunoglobulins for the prevention of systemic infections: A meta-analysis of 8 clinical studies in premature infants. *Clin Drug Investig* 1995;10(6):328-36.
- Salehzadeh M, Aghamohammadi A, Rezaei N. Evaluation of immunoglobulin levels and infection rate in patients with common variable immunodeficiency after immunoglobulin replacement therapy. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(1):11-7.
- Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 2000;137(5):623-8.
- 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).
- Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. A comparative study of intravenous immunoglobulin and subcutaneous immunoglobulin in adult patients with primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(5):595-602.
- Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin: Rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2013a;24(1):49-53.
- Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: A retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013b;111(1):51-5.
- Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: An evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010;24(Suppl 1):S28-50.
- Shire Pharma Canada. Monographie de produit : GAMMAGARD LIQUID. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10 %. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018a. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00046173.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046173.PDF).
- Shire Pharma Canada. Monographie de produit : CUVITRU. Immunoglobulines normales (humaines) - Solution de 200 mg/mL (20 %) pour perfusion sous-cutanée. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018b. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00046782.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046782.PDF).
- Sidiropoulos D, Boehme U, Von Mural G, Morell A, Barandun S. Immunoglobulin supplementation in prevention or treatment of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(3 Suppl):S193-4.
- Silk HJ, Ambrosino D, Geha RS. Effect of intravenous gammaglobulin therapy in IgG2 deficient and IgG2 sufficient children with recurrent infections and poor response to immunization with Hemophilus influenzae type b capsular polysaccharide antigen. *Ann Allergy* 1990;64(1):21-5.
- Stabile A, Miceli Sopo S, Romanelli V, Pastore M, Pesaresi MA. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of neonatal sepsis in premature infants. *Arch Dis Child* 1988;63(4):441-3.
- Sütçü M, Aktürk H, Salman N, Özçeker D, Gülümser-Şişko S, Acar M, Somer A. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Predictive factors for late recovery. *Turk J Pediatr* 2015;57(6):592-8.
- Tanzer F, Yazar N, Hakgüdener Y, Kafali G. Intravenous immunoglobulin for sepsis prevention in preterm infants. *Turk J Pediatr* 1997;39(3):341-5.
- Van Overmeire B, Bleyaert S, van Reempts PJ, van Acker KJ. The use of intravenously administered immunoglobulins in the prevention of severe infection in very low birth weight neonates. *Biol Neonate* 1993;64(2-3):110-5.

- Waniewski J, Gardulf A, Hammarström L. Bioavailability of gamma-globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994;14(2):90-7.
- Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, Rubio TT, Frank CG, Heiman HS, et al. Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt 1):922-30.
- Wheeler W, Kurachek S, McNamara J, Fugate J, Hoogenhous N. Consequences of hypogammaglobulinemia and steroid therapy in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996;22(2):96-100.
- White WB, Desbonnet CR, Ballow M. Immunoregulatory effects of intravenous immune serum globulin therapy in common variable hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1987;83(3):431-6.
- Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD003964.

# ANNEXE A

## Stratégie de repérage d'information scientifique

**Tableau A-1 Stratégie de repérage de l'information pour les déficits immunitaires primaires**

<b>MEDLINE (Ovid)</b>	
<b>Date de la recherche : juin 2019</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	Immunoglobulins, Intravenous/
2	((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ5 (immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR ig OR igg)) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab,kf.
3	OR/1-2
4	exp Treatment Outcome/
5	(effect* OR impact*).ti OR (effectiv* OR efficacy OR outcome* OR benefit*).ti,ab,kf.
6	exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/
7	(risk* OR toxic*).ti. OR ((adverse* ADJ3 (event* OR effect* OR reaction* OR outcome*)) OR side effect* OR long term effect* OR safety OR tolerability OR tolerable OR harm* OR complication* OR toxicit* OR ((drug OR immunoglobulin* OR immuno globulin* OR gamma globulin* OR ig OR ivig OR scig OR igg OR ivigg OR scigg) ADJ induced)).ti,ab,kf.
8	OR/4-7
9	(immunodeficienc* OR ((act1 OR ada2 OR aid OR aire OR antibody OR arpc1b OR bach2 OR c1q OR c1r OR c1s OR c2 OR c4 OR c1 inhibitor OR c3 OR c5 OR c6 OR c7 OR c8 OR c9 OR card9 OR carmil2 OR caspase 8 OR caspase 10 OR cd16 OR cd25 OR cd27 OR cd40 OR cd40L OR cd55 OR cd70 OR cdca7 OR complement OR ctla4 OR ctps1 OR dna ligase 1 OR dna polymerase epsilon OR dnmt3b OR extl3 OR ercc6l2 OR ever1 OR ever2 OR faap24 OR factor b OR factor d OR fadd OR fas OR faslg OR ficolin 3 OR gata2 OR gins1 OR g subclass OR hells OR hoil-1 OR hoip OR icf1 OR icf2 OR icf3 OR icf4 OR ifnar2 OR igg subclass OR il-10 OR il-10ra OR il-10rb OR il-17f OR il-17ra OR il-17rc OR immune OR immuno OR ino80 OR irak1 OR irak4 OR irf7 OR itch OR itk OR kappa-chain OR lamtor OR lrba OR magt1 OR masp2 OR mcm4 OR mda5 OR membrane attack complex inhibitor* OR mlk1 OR mopd1 OR msh6 OR mthfd1 OR myd88 OR mysm1 OR nemo OR nsmce3 OR orai-1 OR p14 OR pgm3 OR pms2 OR pnp OR pole1 OR pole2 OR polymerase e1 OR polymerase e2 OR prkcd OR prolidase OR properdin OR rac2 OR rasgrp1 OR rltpr OR rnf168 OR selective iga OR selective igg OR selective igm OR selective immunoglobulin OR sh2dia OR smarcal1 OR stat1 OR stat2 OR stat5b OR stim1 OR tirap OR tpp2 OR transcobalamin 2 OR tripeptidyl-peptidase 2 OR ung OR wip OR xiap OR zbtb24) ADJ3 deficien*).ti,ab,kf.
10	(aldrich syndrome OR "mckusick 30100" OR wiskott syndrome OR wiskott-aldrich syndrome).ti,ab,kf.
11	(ataxia cerebellaris telangiectasia OR ataxia telangiectatica OR ataxia telangiectasia OR bar syndrome OR Louis-Bar disease OR Louis-Bar Syndrome OR telangiectasia cerebellooculocutanea).ti,ab,kf.

12	(at-v1 OR ataxia-telangiectasia variant 1 OR ataxia-telangiectasia variant V1 OR berlin breakage syndrome OR nijmegen breakage syndrome OR seemanova syndrome 2 OR seemanova syndrome II).ti,ab,kf.
13	(bloom syndrome OR "bloom's syndrome" OR bloom-torre-machacek syndrome OR congenital telangiectatic erythema).ti,ab,kf.
14	icf syndrome.ti,ab,kf.
15	(CDC21 Homolog Protein OR DNA Replication Licensing Factor MCM4 OR MCM 4 protein OR MCM4 protein OR MCM4 minichromosome minichromosome maintenance complex component 4 OR minichromosome maintenance protein 4 OR P1-CDC21 protein OR protein MCM 4 OR protein MCM4).ti,ab,kf.
16	(immunoosseous dysplasia OR immuno-osseous dysplasia OR siod).ti,ab,kf.
17	(cartilage hair hypoplasia OR cartilage hypoplasia OR cartilage hair syndrome OR chh OR McKusick metaphyseal chondrodysplasia syndrome).ti,ab,kf.
18	(brachymelic primordial dwarfism OR cephaloskeletal dysplasia OR low-birth-weight dwarfism with skeletal dysplasia OR microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type 1 OR microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I OR mopd* OR osteodysplastic primordial dwarfism type 1 OR osteodysplastic primordial dwarfism type I OR taybi linder syndrome).ti,ab,kf.
19	("22q11.2 deletion syndrome" OR "22q11.2DS" OR 10p13-p14 deletion syndrome OR 10p deletion OR autosomal dominant opitz g-bbb syndrome OR catch22 OR conotruncal anomaly face syndrome OR CTAF OR DGS OR "deletion 22q11.2 syndrome" OR digeorge anomaly OR digeorge sequence OR digeorge syndrome OR "di george anomaly" OR "di george sequence" OR "di george syndrome" OR "hypoplasia of thymus and parathyroids" OR pharyngeal pouch syndrome OR sedlackova syndrome OR shprintzen syndrome OR thymic aplasia syndrome OR vcf syndrome OR velo-cardio-facial syndrome OR velocardiofacial syndrome).ti,ab,kf.
20	(charge association OR charge syndrome OR hall-hittner syndrome OR syndrome charge).ti,ab,kf.
21	(buckley syndrome OR hie syndrome OR hies OR hyper-ige recurrent infection syndrome OR hyper-ige syndrome OR hyper-immunoglobulin e syndrome OR hyperimmunoglobulin e OR hyperimmunoglobulin e-recurrent infection syndrome OR hyperimmunoglobulinemia e syndrome OR hyperimmunoglobulinaemia E OR "job syndrome" OR "job's syndrome" OR job-buckley syndrome).ti,ab,kf.
22	(McKusick 25650 OR netherton disease OR netherton syndrome OR "netherton's syndrome" OR nethertons syndrome).ti,ab,kf.
23	("cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts" OR coats disease OR coats plus syndrome OR crmcc).ti,ab,kf.
24	(mirage syndrome OR samd9 gain-of-function OR samd9l gain-of-function).ti,ab,kf.
25	(congenital folate malabsorption OR folic acid transport defect OR hereditary folate malabsorption OR HFM).ti,ab,kf.
26	((methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 OR methylenetetrahydrofolate dehydrogenase I OR methylene tetrahydrofolate dehydrogenase 1 OR methylene tetrahydrofolate dehydrogenase I OR methylenetetrahydrofolic acid dehydrogenase 1 OR methylenetetrahydrofolic acid dehydrogenase I) ADJ5 deficien*).ti,ab,kf.

27	(higm OR higm1 OR him OR hyper-igm syndrome OR hyper igm immunodeficiency OR hyper igm syndrome OR hyperimmunoglobulin m syndrome OR hyperimmunoglobulinaemia m OR hyperimmunoglobulinemia m OR hypohidrotic ectodermal dysplasia OR x-linked hyper igm syndrom OR xhm-ed).ti,ab,kf.
28	(autosomal dominant ectodermal dysplasia OR ad-eda-id).ti,ab,kf.
29	((inosine phosphorylase OR nicotinamide riboside phosphorylase OR purine nucleoside orthophosphate ribosyltransferase OR purine nucleoside orthophosphate transribosylase OR purine nucleoside phosphorylase* OR purine nucleotide phosphorylase OR purine phosphoribosyl transferase OR purine phosphoribosyltransferase) ADJ deficien*).ti,ab,kf.
30	(gastrointestinal defects OR gidid OR multiple intestinal atresias).ti,ab,kf.
31	(hepatic veno occlusive disease OR sinusoidal obstruction syndrome OR vodi).ti,ab,kf.
32	(dionisi-vici-sabetta-gambarara syndrome OR vici syndrome).ti,ab,kf.
33	(hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome OR hennekam lymphangiectasia syndrome OR hennekam syndrome OR "lymphangiectasies and lymphedema hennekam type").ti,ab,kf.
34	(kabuki make-up syndrome OR kabuki makeup syndrome OR KS OR niikawa kuroki syndrome).ti,ab,kf.
35	(agammaglobulinemia non-bruton type OR arag OR ara OR autosomal recessive agammaglobulinemia OR bruton agammaglobulinaemia OR bruton agammaglobulinemia OR bruton disease OR "bruton's agammaglobulinaemia" OR "bruton's agammaglobulinemia" OR "bruton's disease" OR bruton-type agammaglobulinemia OR bruton syndrome OR congenital agammaglobulinemia OR hereditary agammaglobulinaemia OR hereditary agammaglobulinemia OR hypogammaglobulinaemia OR hypogammaglobulinemia OR x chromosome linked agammaglobulinaemia OR x chromosome linked agammaglobulinemia OR X linked agammaglobulinaemia OR X-linked agammaglobulinemia OR X linked hypogammaglobulinaemia OR X linked hypogammaglobulinemia OR xla OR xmen disease).ti,ab,kf.
36	("transient hypogammaglobulinaemia of infancy" OR "transient hypogammaglobulinemia of infancy" OR thi).ti,ab,kf.
37	(specific antibody deficiency OR sad OR specific polysaccharide antibody deficiency syndrome OR spad).ti,ab,kf.
38	((ig heavy chain AND (deletion OR mutation)) OR monomac syndrome OR emberger syndrome OR myelodysplastic syndrome acute myeloid leukemia OR natural killer cell deficiency OR "primary lymphedema with wyelodysplasia").ti,ab,kf.
39	(card11 gain-of-function OR card11 gof OR jak1 gain-of-function OR jak1 gof OR stat3 gain-of-function disease OR stat3 gof OR stat1 gain-of-function OR stat1 gof OR zap-70 hypomorphic).ti,ab,kf.
40	(alps OR autoimmune lymphoproliferative syndrome OR canale smith syndrome OR duncan disease OR "duncan's syndrome" OR purtilo syndrome OR (x-linked lymphoproliferative AND (type 1 OR type I OR type 2 OR type II)) OR xlp1 OR xlp2).ti,ab,kf.
41	(apeced OR aps type 1 OR autoimmune polyendocrine syndrome OR autoimmune polyendocrinopathies OR autoimmune polyendocrinopathy candidasis ectodermal dystrophy OR autoimmune polyendocrinopathy syndrome OR autoimmune polyglandular syndrome OR multiple endocrinopath* OR polyglandular type I autoimmune syndrome OR

	polyglandular type II autoimmune syndrome OR polyglandular type III autoimmune syndrome OR schmidt syndrome OR "schmidt's syndrome" OR syndromic multisystem autoimmune disease).ti,ab,kf.
42	((diabetes mellitus AND congenital insulin-dependent AND fatal secretory diarrhea) OR (diarrhea AND polyendocrinopathy AND fatal infection syndrome AND x-linked) OR (enteropathy AND autoimmune AND hemolytic anemia AND polyendocrinopathy) OR iddm secretory diarrhea syndrome OR immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy x-linked OR ((immune dysregulation OR immunodysregulation) AND polyendocrinopathy AND enteropathy AND x-linked) OR IPEX OR nfat5 haploinsufficiency OR (polyendocrinopathy AND immune dysfunction AND diarrhea AND x-linked) OR tripanosomiasis OR x-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome OR xlaad OR xpid).ti,ab,kf.
43	("epidermodysplasia verruciformis" OR lewandowsky-lutz disease OR lutz-lewandowsky disease OR "mendelian susceptibility to mycobacterial disease" OR msmd OR wart hypogammaglobulinaemia immunodeficiency myelokathexis syndrome OR wart hypogammaglobulinemia immunodeficiency myelokathexis syndrome OR verruciform epidermodysplasia OR verrucous epidermodysplasia OR whim OR whims).ti,ab,kf.
44	(aplaid OR herpes encephalitis OR "herpes simplex encephalitis" OR herpes simplex meningoencephalitis OR herpes simplex virus encephalitis OR herpetic acute necrotizing encephalitis OR herpetic encephalitis OR herpetic encephalopathy OR herpetic meningoencephalitis OR hse OR hsv encephalitis OR plaid OR plc2 associated antibody deficiency).ti,ab,kf.
45	chapple disease.ti,ab,kf.
46	(rald OR RAS associated autoimmune leukoproliferative disease).ti,ab,kf.
47	(chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome OR chronic infantile neurological cutaneous articular OR chronic infantile neurological cutaneous arthropathy OR circa OR cryopyrin associated periodic syndrome* OR cryopyrinopathy OR fcas1 OR familial cold autoinflammatory syndrome OR familial cold urticaria OR familial cold-induced autoinflammatory syndrome OR iomid OR infantile onset multisystem inflammatory disease OR muckle wells syndrome OR neonatal onset multisystem inflammatory disease OR neonatal onset multisystem inflammatory disorder OR neonatal onset multisystemic inflammatory disease OR neonatal onset multisystemic inflammatory disorder OR nomid OR prieur-griscelli syndrome OR uda syndrome OR urticaria-deafness-amyloidosis syndrome).ti,ab,kf.
48	(hypereosinophilic syndrome AND stat5b gain-of-function mutation loeffler endocarditis OR "loeffler's endocarditis").ti,ab,kf.
49	(good syndrome OR ((thymoma OR thymus tumor OR thymus tumor) AND (hypogammaglobulinaemia OR hypogammaglobulinemia))).ti,ab,kf.
50	((cole engman syndrome OR cole engman zinsser syndrome OR congenital dyskeratosis OR dyskeratosis congenita OR engman cole toomey rausch kolb syndrome OR engman zinsser cole syndrome OR zinsser cole engman syndrome) NOT (fanconi anemia OR blackfan-diamond anemia)).ti,ab,kf.
51	(erythrophagocytic lymphohistiocytosis OR familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis OR familial haemophagocytic lymphohistiocytosis OR familial hemophagocytic histiocytosis OR familial hemophagocytic lymphohistiocytosis OR familial hemophagocytic lymphocytosis OR familial hemophagocytic reticulosis OR familial histiocytic reticulosis OR fhl OR

	haemophagocytic lymphohistiocytosis OR haemophagocytic syndrome* OR hemophagocytic lymphohistiocytosis OR hemophagocytic syndrome* OR hlh OR primary hemophagocytic lymphohistiocytosis OR reactive hemophagocytic syndrome).ti,ab,kf.
52	OR/9-51
53	(practice guideline.pt OR guideline.pt OR consensus development conference, NIH.pt OR consensus development conference.pt OR (guideline* OR guide line* OR guidance* OR consensus OR (position* ADJ (statement* OR paper*)) OR recommendation statement*).ti) NOT (comment OR editorial OR interview OR letter OR news OR case reports).pt.
54	(3 OR 52) AND 53
55	exp animals/ NOT exp humans/
56	54 NOT 55
57	3 AND 8 AND 52
58	57 NOT 55
59	(comment OR editorial OR letter OR case reports).pt.
60	58 NOT 59
61	56 OR 60
62	(hypogammaglobulinaemia OR hypogammaglobulinemia OR (hypo ADJ gamma ADJ (globulinaemia OR globulinemia)) OR (secondary ADJ (immunodeficienc* OR ((immune OR immuno) ADJ3 deficien*))))).ti,ab,kf.
63	(atacept OR anti-epileptic OR bortezomib OR car-t cell therapy OR clozapine OR corticosteroid OR iatrogenic OR imatinib OR rituximab OR ldp-341 OR ldp341 OR mg 341 OR mg341 OR mln 341 OR mln341 OR ps 341 OR ps341 OR taci-ig OR velcade OR alemoxan OR azaleptin OR clopine OR clopsine OR clozapin OR clozaril OR denzapine OR dorval OR dozapine OR elcrit OR fazaclo OR hf 1854 OR hf1854 OR lapenax OR leponex OR lozapin* OR sizopin OR versacloz wander coumpound OR zapen OR zaponex OR adrenal cortex hormone* OR adrenal cortical hormone* OR adrenal cortical steroid OR adrenal steroid OR adreno cortical steroid OR adrenocortical hormone OR adrenocortical steroid OR adrenocorticosteroid OR cortical steroid OR cortico steroid OR corticoid OR dermocorticosteroid OR iatrogenesis OR iatropathogenesis OR cgp 57148 OR cgp57148 OR gleevac OR gleevec OR glivec OR glivic OR ruvisc OR signal transduction inhibitor 571 OR st 1571 OR st1571 OR sti 571 OR sti571 OR ct p10 OR ctp10 OR gp2013 OR idec 102 OR idec c2b8 OR idec102 OR idecc2b8 OR mabthera OR monoclonal antibody idec c2b8 OR r 105 OR r105 OR reditux OR rg 105 OR rg105 OR ritemvia OR rituxan OR rituxin OR rituzena OR rixathon OR riximyo OR ro 452294 OR ro452294 OR truxima OR tuxella).ti,ab,kf.
64	(cholothorax OR chylopleura OR chylopneumothora OR chylothorax).ti,ab,kf.
65	(enteric protein loss syndrome OR exudative enteropathy OR familial protein losing enteropathy OR idiopathic hypercatabolic hypoproteinemia OR intestinal protein losing syndrome OR intestine protein loss OR protein losing enteropath* OR protein losing gastropathy OR protein losing gastroenteropath* OR protein losing syndrome OR protein loss syndrome).ti,ab,kf.
66	(intestinal lymphangiectasia OR intestinal lymphangiectasis OR intestine lymphangiectasis OR pil).ti,ab,kf.

67	(lymph edema OR lymph oedema OR lymphatic edema OR lymphatic oedema OR lymphedema OR lymphoedema OR lymphooedema OR lymphostatic edema OR lymphostatic oedema OR milroy disease OR "milroy's disease" OR nonne-milroy disease OR nonne-milroy-meige disease).ti,ab,kf.
68	(edema hypertension proteinuria syndrome OR epstein syndrome OR nephrotic syndrome OR oedema hypertension proteinuria syndrome).ti,ab,kf.
69	(major burns OR serious burns).ti,ab,kf.
70	(dm1 OR dm2 OR myotonic dystrophy OR steinert disease OR delege disease OR dystrophia myotonica OR myotonia atrophica OR myotonia dystrophica OR myotonic atrophia OR myotonic atrophy OR myotonic dystrophia OR myotonic muscle dystrophy OR myotonic muscular dystrophy OR promm OR proximal myotonic myopathy OR ricker syndrome OR steinert myopathy OR "steinert's disease").ti,ab,kf.
71	(chronic gastrointestinal disease* OR coeliac disease OR "crohn's disease" OR inflammatory bowel disease* OR ulcerative colitis OR cleron disease OR crohns disease OR "crohn's enteritis" OR enteritis regionalis OR ileocolitis OR morbus crohn OR regional enteritis OR regional enterocolitis).ti,ab,kf.
72	(congenital asplenia OR splenic hypoplasia).ti,ab,kf.
73	(pregnan* OR premature OR preterm).ti,ab,kf.
74	(metabolic ADJ disorder*).ti,ab,kf.
75	(biopharmaceutic agent OR chemotherapy OR drug OR drugs OR medicament OR pharmaceutic preparations OR pharmaceutical preparations OR pharmaceutical products OR pharmaceutical substance OR pharmaceuticals OR pharmacochemic OR pharmacochemical agent OR pharmacon OR pharmacotherapy).ti,ab,kf.
76	OR/63-75
77	3 AND 62 AND (8 OR 76)
78	77 NOT 55
79	78 NOT 59
80	61 OR 78



**Embase (Ovid)****Date de la recherche : juin 2019****Limites : anglais, français**

1	Immunoglobulin/
2	((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ5 (immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR ig OR igg)) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab,kw.
3	OR/1-2
4	exp Treatment Outcome/
5	(effect* OR impact*).ti OR (effectiv* OR efficacy OR outcome* OR benefit*).ti,ab,kw.
6	exp Adverse Drug Reaction/
7	(risk* OR toxic*).ti. OR ((adverse* ADJ3 (event* OR effect* OR reaction* OR outcome*)) OR side effect* OR long term effect* OR safety OR tolerability OR tolerable OR harm* OR complication* OR toxicit* OR ((drug OR immunoglobulin* OR immuno globulin* OR gamma globulin* OR ig OR ivig OR scig OR igg OR ivigg OR scigg) ADJ induced)).ti,ab,kw.
8	OR/4-7
9	(immunodeficienc* OR ((act1 OR ada2 OR aid OR aire OR antibody OR arpc1b OR bach2 OR c1q OR c1r OR c1s OR c2 OR c4 OR c1 inhibitor OR c3 OR c5 OR c6 OR c7 OR c8 OR c9 OR card9 OR carmil2 OR caspase 8 OR caspase 10 OR cd16 OR cd25 OR cd27 OR cd40 OR cd40L OR cd55 OR cd70 OR cdca7 OR complement OR ctla4 OR ctps1 OR dna ligase 1 OR dna polymerase epsilon OR dnmt3b OR extl3 OR ercc6l2 OR ever1 OR ever2 OR faap24 OR factor b OR factor d OR fadd OR fas OR faslg OR ficolin 3 OR gata2 OR gins1 OR g subclass OR hells OR hoil-1 OR hoip OR icf1 OR icf2 OR icf3 OR icf4 OR ifnar2 OR igg subclass OR il-10 OR il-10ra OR il-10rb OR il-17f OR il-17ra OR il-17rc OR immune OR immuno OR ino80 OR irak1 OR irak4 OR irf7 OR itch OR itk OR kappa-chain OR lamtor OR lrba OR magt1 OR masp2 OR mcm4 OR mda5 OR membrane attack complex inhibitor* OR mlk1 OR mopd1 OR msh6 OR mthfd1 OR myd88 OR mysm1 OR nemo OR nsmce3 OR orai-1 OR p14 OR pgm3 OR pms2 OR pnp OR pole1 OR pole2 OR polymerase e1 OR polymerase e2 OR prkcd OR prolidase OR properdin OR rac2 OR rasgrp1 OR rtpr OR rnf168 OR selective iga OR selective igg OR selective igm OR selective immunoglobulin OR sh2dia OR smarcal1 OR stat1 OR stat2 OR stat5b OR stim1 OR tirap OR tpp2 OR transcobalamin 2 OR tripeptidyl-peptidase 2 OR ung OR wip OR xiap OR zbtb24) ADJ3 deficien*).ti,ab,kw.
10	(aldrich syndrome OR "mckusick 30100" OR wiskott syndrome OR wiskott-aldrich syndrome).ti,ab,kw.
11	(ataxia cerebellaris telangiectasia OR ataxia telangiectatica OR ataxia telangiectasia OR bar syndrome OR Louis-Bar disease OR Louis-Bar Syndrome OR telangiectasia cerebellooculocutanea).ti,ab,kw.
12	(at-v1 OR ataxia-telangiectasia variant 1 OR ataxia-telangiectasia variant V1 OR berlin breakage syndrome OR nijmegen breakage syndrome OR seemanova syndrome 2 OR

	seemanova syndrome II).ti,ab,kw.
13	(bloom syndrome OR "bloom's syndrome" OR bloom-torre-machacek syndrome OR congenital telangiectatic erythema).ti,ab,kw.
14	icf syndrome.ti,ab,kw.
15	(CDC21 Homolog Protein OR DNA Replication Licensing Factor MCM4 OR MCM 4 protein OR MCM4 protein OR MCM4 minichromosome minichromosome maintenance complex component 4 OR minichromosome maintenance protein 4 OR P1-CDC21 protein OR protein MCM 4 OR protein MCM4).ti,ab,kw.
16	(immunoosseous dysplasia OR immuno-osseous dysplasia OR siod).ti,ab,kw.
17	(cartilage hair hypoplasia OR cartilage hypoplasia OR cartilage hair syndrome OR chh OR McKusick metaphyseal chondrodysplasia syndrome).ti,ab,kw.
18	(brachymelic primordial dwarfism OR cephaloskeletal dysplasia OR low-birth-weight dwarfism with skeletal dysplasia OR microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type 1 OR microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I OR mopd* OR osteodysplastic primordial dwarfism type 1 OR osteodysplastic primordial dwarfism type I OR taybi linder syndrome).ti,ab,kw.
19	("22q11.2 deletion syndrome" OR "22q11.2DS" OR 10p13-p14 deletion syndrome OR 10p deletion OR autosomal dominant opitz g-bbb syndrome OR catch22 OR conotruncal anomaly face syndrome OR CTAF OR DGS OR "deletion 22q11.2 syndrome" OR digeorge anomaly OR digeorge sequence OR digeorge syndrome OR "di george anomaly" OR "di george sequence" OR "di george syndrome" OR "hypoplasia of thymus and parathyroids" OR pharyngeal pouch syndrome OR sedlackova syndrome OR shprintzen syndrome OR thymic aplasia syndrome OR vcf syndrome OR velo-cardio-facial syndrome OR velocardiofacial syndrome).ti,ab,kw.
20	(charge association OR charge syndrome OR hall-hittner syndrome OR syndrome charge).ti,ab,kw.
21	(buckley syndrome OR hie syndrome OR hies OR hyper-ige recurrent infection syndrome OR hyper-ige syndrome OR hyper-immunoglobulin e syndrome OR hyperimmunoglobulin e OR hyperimmunoglobulin e-recurrent infection syndrome OR hyperimmunoglobulinemia e syndrome OR hyperimmunoglobulinaemia E OR "job syndrome" OR "job's syndrome" OR job-buckley syndrome).ti,ab,kw.
22	(McKusick 25650 OR netherton disease OR netherton syndrome OR "netherton's syndrome" OR nethertons syndrome).ti,ab,kw.
23	("cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts" OR coats disease OR coats plus syndrome OR crmcc).ti,ab,kw.
24	(mirage syndrome OR samd9 gain-of-function OR samd9l gain-of-function).ti,ab,kw.
25	(congenital folate malabsorption OR folic acid transport defect OR hereditary folate malabsorption OR HFM).ti,ab,kw.
26	((methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 OR methylenetetrahydrofolate dehydrogenase I OR methylene tetrahydrofolate dehydrogenase 1 OR methylene tetrahydrofolate dehydrogenase I OR methylenetetrahydrofolic acid dehydrogenase 1 OR methylenetetrahydrofolic acid dehydrogenase I) ADJ5 deficien*).ti,ab,kw.
27	(higm OR higm1 OR him OR hyper-igm syndrome OR hyper igm immunodeficiency OR

	hyper igm syndrome OR hyperimmunoglobulin m syndrome OR hyperimmunoglobulinaemia m OR hyperimmunoglobulinemia m OR hypohidrotic ectodermal dysplasia OR x-linked hyper igm syndrom OR xhm-ed).ti,ab,kw.
28	(autosomal dominant ectodermal dysplasia OR ad-eda-id).ti,ab,kw.
29	((inosine phosphorylase OR nicotinamide riboside phosphorylase OR purine nucleoside orthophosphate ribosyltransferase OR purine nucleoside orthophosphate transribosylase OR purine nucleoside phosphorylase* OR purine nucleotide phosphorylase OR purine phosphoribosyl transferase OR purine phosphoribosyltransferase) ADJ deficien*).ti,ab,kw.
30	(gastrointestinal defects OR gidid OR multiple intestinal atresias).ti,ab,kw.
31	(hepatic veno occlusive disease OR sinusoidal obstruction syndrome OR vodi).ti,ab,kw.
32	(dionisi-vici-sabetta-gambarara syndrome OR vici syndrome).ti,ab,kw.
33	(hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome OR hennekam lymphangiectasia syndrome OR hennekam syndrome OR "lymphangiectasies and lymphedema hennekam type").ti,ab,kw.
34	(kabuki make-up syndrome OR kabuki makeup syndrome OR KS OR niikawa kuroki syndrome).ti,ab,kw.
35	(agammaglobulinemia non-bruton type OR arag OR ara OR autosomal recessive agammaglobulinemia OR bruton agammaglobulinaemia OR bruton agammaglobulinemia OR bruton disease OR "bruton's agammaglobulinaemia" OR "bruton's agammaglobulinemia" OR "bruton's disease" OR bruton-type agammaglobulinemia OR bruton syndrome OR congenital agammaglobulinemia OR hereditary agammaglobulinaemia OR hereditary agammaglobulinemia OR hypogammaglobulinaemia OR hypogammaglobulinemia OR x chromosome linked agammaglobulinaemia OR x chromosome linked agammaglobulinemia OR X linked agammaglobulinaemia OR X-linked agammaglobulinemia OR X linked hypogammaglobulinaemia OR X linked hypogammaglobulinemia OR xla OR xmen disease).ti,ab,kw.
36	("transient hypogammaglobulinaemia of infancy" OR "transient hypogammaglobulinemia of infancy" OR thi).ti,ab,kw.
37	(specific antibody deficiency OR sad OR specific polysaccharide antibody deficiency syndrome OR spad).ti,ab,kw.
38	((ig heavy chain AND (deletion OR mutation)) OR monomac syndrome OR emberger syndrome OR myelodysplastic syndrome acute myeloid leukemia OR natural killer cell deficiency OR "primary lymphedema with wyelodysplasia").ti,ab,kw.
39	(card11 gain-of-function OR card11 gof OR jak1 gain-of-function OR jak1 gof OR stat3 gain-of-function disease OR stat3 gof OR stat1 gain-of-function OR stat1 gof OR zap-70 hypomorphic).ti,ab,kw.
40	(alps OR autoimmune lymphoproliferative syndrome OR canale smith syndrome OR duncan disease OR "duncan's syndrome" OR purtilo syndrome OR (x-linked lymphoproliferative AND (type 1 OR type I OR type 2 OR type II)) OR xlp1 OR xlp2).ti,ab,kw.
41	(apeced OR aps type 1 OR autoimmune polyendocrine syndrome OR autoimmune polyendocrinopathies OR autoimmune polyendocrinopathy candidasis ectodermal

	dystrophy OR autoimmune polyendocrinopathy syndrome OR autoimmune polyglandular syndrome OR multiple endocrinopath* OR polyglandular type I autoimmune syndrome OR polyglandular type II autoimmune syndrome OR polyglandular type III autoimmune syndrome OR schmidt syndrome OR "schmidt's syndrome" OR syndromic multisystem autoimmune disease).ti,ab,kw.
42	((diabetes mellitus AND congenital insulin-dependent AND fatal secretory diarrhea) OR (diarrhea AND polyendocrinopathy AND fatal infection syndrome AND x-linked) OR (enteropathy AND autoimmune AND hemolytic anemia AND polyendocrinopathy) OR iddm secretory diarrhea syndrome OR immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy x-linked OR ((immune dysregulation OR immunodysregulation) AND polyendocrinopathy AND enteropathy AND x-linked) OR IPEX OR nfat5 haploinsufficiency OR (polyendocrinopathy AND immune dysfunction AND diarrhea AND x-linked) OR tripanosomiasis OR x-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome OR xlaad OR xpid).ti,ab,kw.
43	("epidermodysplasia verruciformis" OR lewandowsky-lutz disease OR lutz-lewandowsky disease OR "mendelian susceptibility to mycobacterial disease" OR msmd OR wart hypogammaglobulinaemia immunodeficiency myelokathexis syndrome OR wart hypogammaglobulinemia immunodeficiency myelokathexis syndrome OR verruciform epidermodysplasia OR verrucous epidermodysplasia OR whim OR whims).ti,ab,kw.
44	(aplaid OR herpes encephalitis OR "herpes simplex encephalitis" OR herpes simplex meningoencephalitis OR herpes simplex virus encephalitis OR herpetic acute necrotizing encephalitis OR herpetic encephalitis OR herpetic encephalopathy OR herpetic meningoencephalitis OR hse OR hsv encephalitis OR plaid OR plc2 associated antibody deficiency).ti,ab,kw.
45	chapple disease.ti,ab,kw.
46	(rald OR RAS associated autoimmune leukoproliferative disease).ti,ab,kw.
47	(chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome OR chronic infantile neurological cutaneous articular OR chronic infantile neurological cutaneous arthropathy OR cinca OR cryopyrin associated periodic syndrome* OR cryopyrinopathy OR fcas1 OR familial cold autoinflammatory syndrome OR familial cold urticaria OR familial cold-induced autoinflammatory syndrome OR iomid OR infantile onset multisystem inflammatory disease OR muckle wells syndrome OR neonatal onset multisystem inflammatory disease OR neonatal onset multisystem inflammatory disorder OR neonatal onset multisystemic inflammatory disease OR neonatal onset multisystemic inflammatory disorder OR nomid OR prieur-griscelli syndrome OR uda syndrome OR urticaria-deafness-amyloidosis syndrome).ti,ab,kw.
48	(hypereosinophilic syndrome AND stat5b gain-of-function mutation loeffler endocarditis OR "loeffler's endocarditis").ti,ab,kw.
49	(good syndrome OR ((thymoma OR thymus tumor OR thymus tumor) AND (hypogammaglobulinaemia OR hypogammaglobulinemia))).ti,ab,kw.
50	((cole engman syndrome OR cole engman zinsser syndrome OR congenital dyskeratosis OR dyskeratosis congenita OR engman cole toomey rausch kolb syndrome OR engman zinsser cole syndrome OR zinsser cole engman syndrome) NOT (fanconi anemia OR blackfan-diamond anemia)).ti,ab,kw.

51	(erythrophagocytic lymphohistiocytosis OR familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis OR familial haemophagocytic lymphohistiocytosis OR familial hemophagocytic histiocytosis OR familial hemophagocytic lymphohistiocytosis OR familial hemophagocytic lymphocytosis OR familial hemophagocytic reticulosis OR familial histiocytic reticulosis OR fhl OR haemophagocytic lymphohistiocytosis OR haemophagocytic syndrome* OR hemophagocytic lymphohistiocytosis OR hemophagocytic syndrome* OR hlh OR primary hemophagocytic lymphohistiocytosis OR reactive hemophagocytic syndrome).ti,ab,kw.
52	OR/9-51
53	(practice guideline.pt OR guideline.pt OR consensus development conference, NIH.pt OR consensus development conference.pt OR (guideline* OR guide line* OR guidance* OR consensus OR (position* ADJ (statement* OR paper*)) OR recommendation statement*).ti) NOT (comment OR editorial OR interview OR letter OR news OR case reports).pt.
54	(3 OR 52) AND 53
55	(exp Animal/ OR Nonhuman/) NOT exp Human/
56	54 NOT 55
57	3 AND 8 AND 52
58	57 NOT 55
59	case report/ OR editorial/ OR letter/
60	58 NOT 59
61	56 OR 60
62	(hypogammaglobulinaemia OR hypogammaglobulinemia OR (hypo ADJ gamma ADJ (globulinaemia OR globulinemia)) OR (secondary ADJ (immunodeficienc* OR ((immune OR immuno) ADJ3 deficien*))))).ti,ab,kw.
63	(atacept OR anti-epileptic OR bortezomib OR car-t cell therapy OR clozapine OR corticosteroid OR iatrogenic OR imatinib OR rituximab OR ldp-341 OR ldp341 OR mg 341 OR mg341 OR mln 341 OR mln341 OR ps 341 OR ps341 OR taci-ig OR velcade OR alemoxan OR azaleptin OR clopine OR clopsine OR clozapin OR clozaril OR denzapine OR dorval OR dozapine OR elcrit OR fazaclo OR hf 1854 OR hf1854 OR lapenax OR leponex OR lozapin* OR sizopin OR versacloz wander coumpound OR zapen OR zaponex OR adrenal cortex hormone* OR adrenal cortical hormone* OR adrenal cortical steroid OR adrenal steroid OR adreno cortical steroid OR adrenocortical hormone OR adrenocortical steroid OR adrenocorticosteroid OR cortical steroid OR cortico steroid OR corticoid OR dermocorticosteroid OR iatrogenesis OR iatropathogenesis OR cgp 57148 OR cgp57148 OR gleevac OR gleevec OR glivec OR glivic OR ruvise OR signal transduction inhibitor 571 OR st 1571 OR st1571 OR sti 571 OR sti571 OR ct p10 OR ctp10 OR gp2013 OR idec 102 OR idec c2b8 OR idec102 OR idecc2b8 OR mabthera OR monoclonal antibody idec c2b8 OR r 105 OR r105 OR reditux OR rg 105 OR rg105 OR ritemvia OR rituxan OR rituxin OR rituzena OR rixathon OR riximyo OR ro 452294 OR ro452294 OR truxima OR tuxella).ti,ab,kw.
64	(cholothorax OR chylopleura OR chylopneumothora OR chylothorax).ti,ab,kw.
65	(enteric protein loss syndrome OR exudative enteropathy OR familial protein losing enteropathy OR idiopathic hypercatabolic hypoproteinemia OR intestinal protein losing

	syndrome OR intestine protein loss OR protein losing enteropath* OR protein losing gastropathy OR protein losing gastroenteropath* OR protein losing syndrome OR protein loss syndrome).ti,ab,kw.
66	(intestinal lymphangiectasia OR intestinal lymphangiectasis OR intestine lymphangiectasis OR pil).ti,ab,kw.
67	(lymph edema OR lymph oedema OR lymphatic edema OR lymphatic oedema OR lymphedema OR lymphoedema OR lymphoedema OR lymphostatic edema OR lymphostatic oedema OR milroy disease OR "milroy's disease" OR nonne-milroy disease OR nonne-milroy-meige disease).ti,ab,kw.
68	(edema hypertension proteinuria syndrome OR epstein syndrome OR nephrotic syndrome OR oedema hypertension proteinuria syndrome).ti,ab,kw.
69	(major burns OR serious burns).ti,ab,kw.
70	(dm1 OR dm2 OR myotonic dystrophy OR steinert disease OR delege disease OR dystrophia myotonica OR myotonia atrophica OR myotonia dystrophica OR myotonic atrophia OR myotonic atrophy OR myotonic dystrophia OR myotonic muscle dystrophy OR myotonic muscular dystrophy OR promm OR proximal myotonic myopathy OR ricker syndrome OR steinert myopathy OR "steinert's disease").ti,ab,kw.
71	(chronic gastrointestinal disease* OR coeliac disease OR "crohn's disease" OR inflammatory bowel disease* OR ulcerative colitis OR cleron disease OR crohns disease OR "crohn's enteritis" OR enteritis regionalis OR ileocolitis OR morbus crohn OR regional enteritis OR regional enterocolitis).ti,ab,kw.
72	(congenital asplenia OR splenic hypoplasia).ti,ab,kw.
73	(pregnan* OR premature OR preterm).ti,ab,kw.
74	(metabolic ADJ disorder*).ti,ab,kw.
75	(biopharmaceutic agent OR chemotherapy OR drug OR drugs OR medicament OR pharmaceutic preparations OR pharmaceutical preparations OR pharmaceutical products OR pharmaceutical substance OR pharmaceuticals OR pharmacochemic OR pharmacochemical agent OR pharmacon OR pharmacotherapy).ti,ab,kw.
76	OR/63-75
77	3 AND 62 AND (8 OR 76)
78	77 NOT 55
79	78 NOT 59
80	61 OR 78

**EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database**

**Date de la recherche : janvier 2019**

**Limites : anglais, français**

1	Immunoglobulins, Intravenous/
2	((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ5 (immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR ig OR igg)) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab,hw,kw.
3	OR/1-2
4	(immunodeficienc* OR ((act1 OR ada2 OR aid OR aire OR antibody OR arpc1b OR bach2 OR c1q OR c1r OR c1s OR c2 OR c4 OR c1 inhibitor OR c3 OR c5 OR c6 OR c7 OR c8 OR c9 OR card9 OR carmil2 OR caspase 8 OR caspase 10 OR cd16 OR cd25 OR cd27 OR cd40 OR cd40L OR cd55 OR cd70 OR cdca7 OR complement OR ctla4 OR ctps1 OR dna ligase 1 OR dna polymerase epsilon OR dnmt3b OR extl3 OR ercc6l2 OR ever1 OR ever2 OR faap24 OR factor b OR factor d OR fadd OR fas OR faslg OR ficolin 3 OR gata2 OR gins1 OR g subclass OR hells OR hoil-1 OR hoip OR icf1 OR icf2 OR icf3 OR icf4 OR ifnar2 OR igg subclass OR il-10 OR il-10ra OR il-10rb OR il-17f OR il-17ra OR il-17rc OR immune OR immuno OR ino80 OR irak1 OR irak4 OR irf7 OR itch OR itk OR kappa-chain OR lamtor OR Irba OR magt1 OR masp2 OR mcm4 OR mda5 OR membrane attack complex inhibitor* OR mlk1 OR mopd1 OR msh6 OR mthfd1 OR myd88 OR mysm1 OR nemo OR nsmce3 OR orai-1 OR p14 OR pgm3 OR pms2 OR pnp OR pole1 OR pole2 OR polymerase e1 OR polymerase e2 OR prkcd OR prolidase OR properdin OR rac2 OR rasgrp1 OR rltpr OR rnf168 OR selective iga OR selective igg OR selective igm OR selective immunoglobulin OR sh2dia OR smarcal1 OR stat1 OR stat2 OR stat5b OR stim1 OR tirap OR tpp2 OR transcobalamin 2 OR tripeptidyl-peptidase 2 OR ung OR wip OR xiap OR zbtb24) ADJ3 deficien*)).ti,ab,hw,kw.
5	(aldrich syndrome OR "mckusick 30100" OR wiskott syndrome OR wiskott-aldrich syndrome).ti,ab,hw,kw.
6	(ataxia cerebellaris telangiectasia OR ataxia telangiectatica OR ataxia telangiectasia OR bar syndrome OR Louis-Bar disease OR Louis-Bar Syndrome OR telangiectasia cerebellooculocutanea).ti,ab,hw,kw.
7	(at-v1 OR ataxia-telangiectasia variant 1 OR ataxia-telangiectasia variant V1 OR berlin breakage syndrome OR nijmegen breakage syndrome OR seemanova syndrome 2 OR seemanova syndrome II).ti,ab,hw,kw.
8	(bloom syndrome OR "bloom's syndrome" OR bloom-torre-machacek syndrome OR congenital telangiectatic erythema).ti,ab,hw,kw.
9	icf syndrome.ti,ab,hw,kw.
10	(CDC21 Homolog Protein OR DNA Replication Licensing Factor MCM4 OR MCM 4 protein OR MCM4 protein OR MCM4 minichromosome minichromosome maintenance complex component 4 OR minichromosome maintenance protein 4 OR P1-CDC21 protein OR protein MCM 4 OR protein MCM4).ti,ab,hw,kw.
11	(immunoosseous dysplasia OR immuno-osseous dysplasia OR siod).ti,ab,hw,kw.

12	(cartilage hair hypoplasia OR cartilage hypoplasia OR cartilage hair syndrome OR chh OR McKusick metaphyseal chondrodysplasia syndrome).ti,ab,hw,kw.
13	(brachymelic primordial dwarfism OR cephaloskeletal dysplasia OR low-birth-weight dwarfism with skeletal dysplasia OR microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type 1 OR microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I OR mopd* OR osteodysplastic primordial dwarfism type 1 OR osteodysplastic primordial dwarfism type I OR taybi linder syndrome).ti,ab,hw,kw.
14	("22q11.2 deletion syndrome" OR "22q11.2DS" OR 10p13-p14 deletion syndrome OR 10p deletion OR autosomal dominant opitz g-bbb syndrome OR catch22 OR conotruncal anomaly face syndrome OR CTAF OR DGS OR "deletion 22q11.2 syndrome" OR digeorge anomaly OR digeorge sequence OR digeorge syndrome OR "di george anomaly" OR "di george sequence" OR "di george syndrome" OR "hypoplasia of thymus and parathyroids" OR pharyngeal pouch syndrome OR sedlackova syndrome OR shprintzen syndrome OR thymic aplasia syndrome OR vcf syndrome OR velo-cardio-facial syndrome OR velocardiofacial syndrome).ti,ab,hw,kw.
15	(charge association OR charge syndrome OR hall-hittner syndrome OR syndrome charge).ti,ab,hw,kw.
16	(buckley syndrome OR hie syndrome OR hies OR hyper-ige recurrent infection syndrome OR hyper-ige syndrome OR hyper-immunoglobulin e syndrome OR hyperimmunoglobulin e OR hyperimmunoglobulin e-recurrent infection syndrome OR hyperimmunoglobulinemia e syndrome OR hyperimmunoglobulinaemia E OR "job syndrome" OR "job's syndrome" OR job-buckley syndrome).ti,ab,hw,kw.
17	(McKusick 25650 OR netherton disease OR netherton syndrome OR "netherton's syndrome" OR nethertons syndrome).ti,ab,hw,kw.
18	("cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts" OR coats disease OR coats plus syndrome OR crmcc).ti,ab,hw,kw.
19	(mirage syndrome OR samd9 gain-of-function OR samd9l gain-of-function).ti,ab,hw,kw.
20	(congenital folate malabsorption OR folic acid transport defect OR hereditary folate malabsorption OR HFM).ti,ab,hw,kw.
21	((methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 OR methylenetetrahydrofolate dehydrogenase I OR methylene tetrahydrofolate dehydrogenase 1 OR methylene tetrahydrofolate dehydrogenase I OR methylenetetrahydrofolic acid dehydrogenase 1 OR methylenetetrahydrofolic acid dehydrogenase I) ADJ5 deficien*).ti,ab,hw,kw.
22	(higm OR higm1 OR him OR hyper-igm syndrome OR hyper igm immunodeficiency OR hyper igm syndrome OR hyperimmunoglobulin m syndrome OR hyperimmunoglobulinaemia m OR hyperimmunoglobulinemia m OR hypohidrotic ectodermal dysplasia OR x-linked hyper igm syndrom OR xhm-ed).ti,ab,hw,kw.
23	(autosomal dominant ectodermal dysplasia OR ad-eda-id).ti,ab,hw,kw.
24	((inosine phosphorylase OR nicotinamide riboside phosphorylase OR purine nucleoside orthophosphate ribosyltransferase OR purine nucleoside orthophosphate transribosylase OR purine nucleoside phosphorylase* OR purine nucleotide phosphorylase OR purine phosphoribosyl transferase OR purine phosphoribosyltransferase) ADJ deficien*).ti,ab,hw,kw.
25	(gastrointestinal defects OR gidid OR multiple intestinal atresias).ti,ab,hw,kw.



26	(hepatic veno occlusive disease OR sinusoidal obstruction syndrome OR vodi).ti,ab,hw,kw.
27	(dionisi-vici-sabetta-gambarara syndrome OR vici syndrome).ti,ab,hw,kw.
28	(hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome OR hennekam lymphangiectasia syndrome OR hennekam syndrome OR "lymphangiectasies and lymphedema hennekam type").ti,ab,hw,kw.
29	(kabuki make-up syndrome OR kabuki makeup syndrome OR KS OR niikawa kuroki syndrome).ti,ab,hw,kw.
30	(agammaglobulinemia non-bruton type OR arag OR ara OR autosomal recessive agammaglobulinemia OR bruton agammaglobulinaemia OR bruton agammaglobulinemia OR bruton disease OR "bruton's agammaglobulinaemia" OR "bruton's agammaglobulinemia" OR "bruton's disease" OR bruton-type agammaglobulinemia OR bruton syndrome OR congenital agammaglobulinemia OR hereditary agammaglobulinaemia OR hereditary agammaglobulinemia OR hypogammaglobulinaemia OR hypogammaglobulinemia OR x chromosome linked agammaglobulinaemia OR x chromosome linked agammaglobulinemia OR X linked agammaglobulinaemia OR X-linked agammaglobulinemia OR X linked hypogammaglobulinaemia OR X linked hypogammaglobulinemia OR xla OR xmen disease).ti,ab,hw,kw.
31	("transient hypogammaglobulinaemia of infancy" OR "transient hypogammaglobulinemia of infancy" OR thi).ti,ab,hw,kw.
32	(specific antibody deficiency OR sad OR specific polysaccharide antibody deficiency syndrome OR spad).ti,ab,hw,kw.
33	((ig heavy chain AND (deletion OR mutation)) OR monomac syndrome OR emberger syndrome OR myelodysplastic syndrome acute myeloid leukemia OR natural killer cell deficiency OR "primary lymphedema with wyelodysplasia").ti,ab,hw,kw.
34	(card11 gain-of-function OR card11 gof OR jak1 gain-of-function OR jak1 gof OR stat3 gain-of-function disease OR stat3 gof OR stat1 gain-of-function OR stat1 gof OR zap-70 hypomorphic).ti,ab,hw,kw.
35	(alps OR autoimmune lymphoproliferative syndrome OR canale smith syndrome OR duncan disease OR "duncan's syndrome" OR purtilo syndrome OR (x-linked lymphoproliferative AND (type 1 OR type I OR type 2 OR type II)) OR xlp1 OR xlp2).ti,ab,hw,kw.
36	(apeced OR aps type 1 OR autoimmune polyendocrine syndrome OR autoimmune polyendocrinopathies OR autoimmune polyendocrinopathy candidasis ectodermal dystrophy OR autoimmune polyendocrinopathy syndrome OR autoimmune polyglandular syndrome OR multiple endocrinopath* OR polyglandular type I autoimmune syndrome OR polyglandular type II autoimmune syndrome OR polyglandular type III autoimmune syndrome OR schmidt syndrome OR "schmidt's syndrome" OR syndromic multisystem autoimmune disease).ti,ab,hw,kw.
37	((diabetes mellitus AND congenital insulin-dependent AND fatal secretory diarrhea) OR (diarrhea AND polyendocrinopathy AND fatal infection syndrome AND x-linked) OR (enteropathy AND autoimmune AND hemolytic anemia AND polyendocrinopathy) OR iddm secretory diarrhea syndrome OR immune dysregulation polyendocrinopathy

	enteropathy x-linked OR ((immune dysregulation OR immunodysregulation) AND polyendocrinopathy AND enteropathy AND x-linked) OR IPEX OR nfat5 haploinsufficiency OR (polyendocrinopathy AND immune dysfunction AND diarrhea AND x-linked) OR tripanosomiasis OR x-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome OR xlaad OR xpid).ti,ab,hw,kw.
38	("epidermodysplasia verruciformis" OR lewandowsky-lutz disease OR lutz-lewandowsky disease OR "mendelian susceptibility to mycobacterial disease" OR msmd OR wart hypogammaglobulinaemia immunodeficiency myelokathexis syndrome OR wart hypogammaglobulinemia immunodeficiency myelokathexis syndrome OR verruciform epidermodysplasia OR verrucous epidermodysplasia OR whim OR whims).ti,ab,hw,kw.
39	(aplaid OR herpes encephalitis OR "herpes simplex encephalitis" OR herpes simplex meningoencephalitis OR herpes simplex virus encephalitis OR herpetic acute necrotizing encephalitis OR herpetic encephalitis OR herpetic encephalopathy OR herpetic meningoencephalitis OR hse OR hsv encephalitis OR plaid OR plc2 associated antibody deficiency).ti,ab,hw,kw.
40	chapple disease.ti,ab,hw,kw.
41	(rald OR RAS associated autoimmune leukoproliferative disease).ti,ab,hw,kw.
42	(chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome OR chronic infantile neurological cutaneous articular OR chronic infantile neurological cutaneous arthropathy OR circa OR cryopyrin associated periodic syndrome* OR cryopyrinopathy OR fcas1 OR familial cold autoinflammatory syndrome OR familial cold urticaria OR familial cold-induced autoinflammatory syndrome OR iomid OR infantile onset multisystem inflammatory disease OR muckle wells syndrome OR neonatal onset multisystem inflammatory disease OR neonatal onset multisystem inflammatory disorder OR neonatal onset multisystemic inflammatory disease OR neonatal onset multisystemic inflammatory disorder OR nomid OR prieur-griscelli syndrome OR uda syndrome OR urticaria-deafness-amyloidosis syndrome).ti,ab,hw,kw.
43	(hypereosinophilic syndrome AND stat5b gain-of-function mutation loeffler endocarditis OR "loeffler's endocarditis").ti,ab,hw,kw.
44	(good syndrome OR ((thymoma OR thymus tumor OR thymus tumor) AND (hypogammaglobulinaemia OR hypogammaglobulinemia))).ti,ab,hw,kw.
45	((cole engman syndrome OR cole engman zinsser syndrome OR congenital dyskeratosis OR dyskeratosis congenita OR engman cole toomey rausch kolb syndrome OR engman zinsser cole syndrome OR zinsser cole engman syndrome) NOT (fanconi anemia OR blackfan-diamond anemia)).ti,ab,hw,kw.
46	(erythrophagocytic lymphohistiocytosis OR familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis OR familial haemophagocytic lymphohistiocytosis OR familial hemophagocytic histiocytosis OR familial hemophagocytic lymphohistiocytosis OR familial hemophagocytic lymphocytosis OR familial hemophagocytic reticulosis OR familial histiocytic reticulosis OR fh1 OR haemophagocytic lymphohistiocytosis OR haemophagocytic syndrome* OR hemophagocytic lymphohistiocytosis OR hemophagocytic syndrome* OR hlh OR primary hemophagocytic lymphohistiocytosis OR reactive hemophagocytic syndrome).ti,ab,hw,kw.
47	OR/4-46
48	(practice guideline.pt OR guideline.pt OR consensus development conference, NIH.pt OR

	consensus development conference.pt OR (guideline* OR guide line* OR guidance* OR consensus OR (position* ADJ (statement* OR paper*)) OR recommendation statement*).ti) NOT (comment OR editorial OR interview OR letter OR news OR case reports).pt.
49	(3 OR 47) AND 48
50	47 OR 49
51	(hypogammaglobulinaemia OR hypogammaglobulinemia OR (hypo ADJ gamma ADJ (globulinaemia OR globulinemia)) OR (secondary ADJ (immunodeficienc* OR ((immune OR immuno) ADJ3 deficien*))))).ti,ab,hw,kw.
52	3 AND 51
53	50 OR 52

\* troncation à la fin d'un mot; / descripteur; exp descripteur et ses termes spécifiques; ADJ5 proximité de 2 mots avec un maximum de 5 mots entre eux peu importe l'ordre; .ab résumé; .hw mot-clé de descripteur; .kf mot-clé de terme de l'auteur; .kw (MEDLINE) terme exacte de l'auteur; .kw (Embase) mot-clé de terme de l'auteur; .ti titre.

## Stratégie de recherche manuelle

**Date de la recherche** : juillet 2019

**Limite** : anglais et français

### International

- Guidelines International Network (G-I-N) (<http://g-i-n.net>)
- International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (<http://www.inahta.org>)
- Health Technology Assessment international (HTAi) (<http://vortal.htai.org/?q=organisations>)
- Organisation mondiale de la Santé (OMS) (<https://www.who.int/fr>)
- International Union of Immunological Societies (IUIS) (<https://iuis.org/>)
- Integrating the Healthcare Enterprise (IHE) (<https://www.ihe.net/>)

### Europe

- Haute Autorité de Santé (HAS) (<https://www.has-sante.fr/>)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>)
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (<https://kce.fgov.be>)

### Canada

- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (<https://www.cadth.ca/fr>)
- Institute of Health Economics (<https://www.ihe.ca>)
- Institut canadien d'information sur la santé (<https://www.cihi.ca/fr>)
- Association médicale canadienne (<https://www.cma.ca/fr>)
- British Columbia Guidelines (<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines>)
- Health Quality Ontario (<https://www.hqontario.ca>)
- Alberta Health Services (<https://www.albertahealthservices.ca>)

### Australie

- National Health and Medical Research Council (NHMRC) (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Australian Government Department of Health (<https://www.health.gov.au>)

### Autres

- Google (<https://www.google.ca>)
- Google Scholar (<https://scholar.google.fr/>)

## 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 répondu en analysant des résultats issus de différentes sortes de plan d'études ; il peut s'agir d'études quantitatives comparatives ou non comparatives, des études qualitatives ou des études mixtes. Pour la détermination du plan d'étude optimal, voir le tableau 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
<b>Qualité méthodologique des études</b> <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</li></ul>	<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  OU

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
<p>d'évaluation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le risque de biais/respect des critères méthodologiques.</li> <li>La précision (taille optimale de l'échantillon et puissance statistique)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais</li> </ul> <p><b>Qualité élevée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais</li> <li>✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais</li> </ul> <p><b>Qualité modérée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais</li> <li>✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais</li> </ul> <p><b>Qualité faible</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais</li> <li>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais</li> <li>✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais</li> </ul>
<p><b>Cohérence des études</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure.</li> <li>La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures</li> </ul>	<p><b>Cohérence très élevée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Toutes les études sont cohérentes</li> </ul> <p><b>Cohérence élevée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée</li> </ul> <p><b>Cohérence modérée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude relativement à la question clinique.</li> </ul> <p><b>Cohérence faible</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Les études sont incohérentes</li> </ul> <p><b>Sans objet</b> (1 seule étude)</p>

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

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

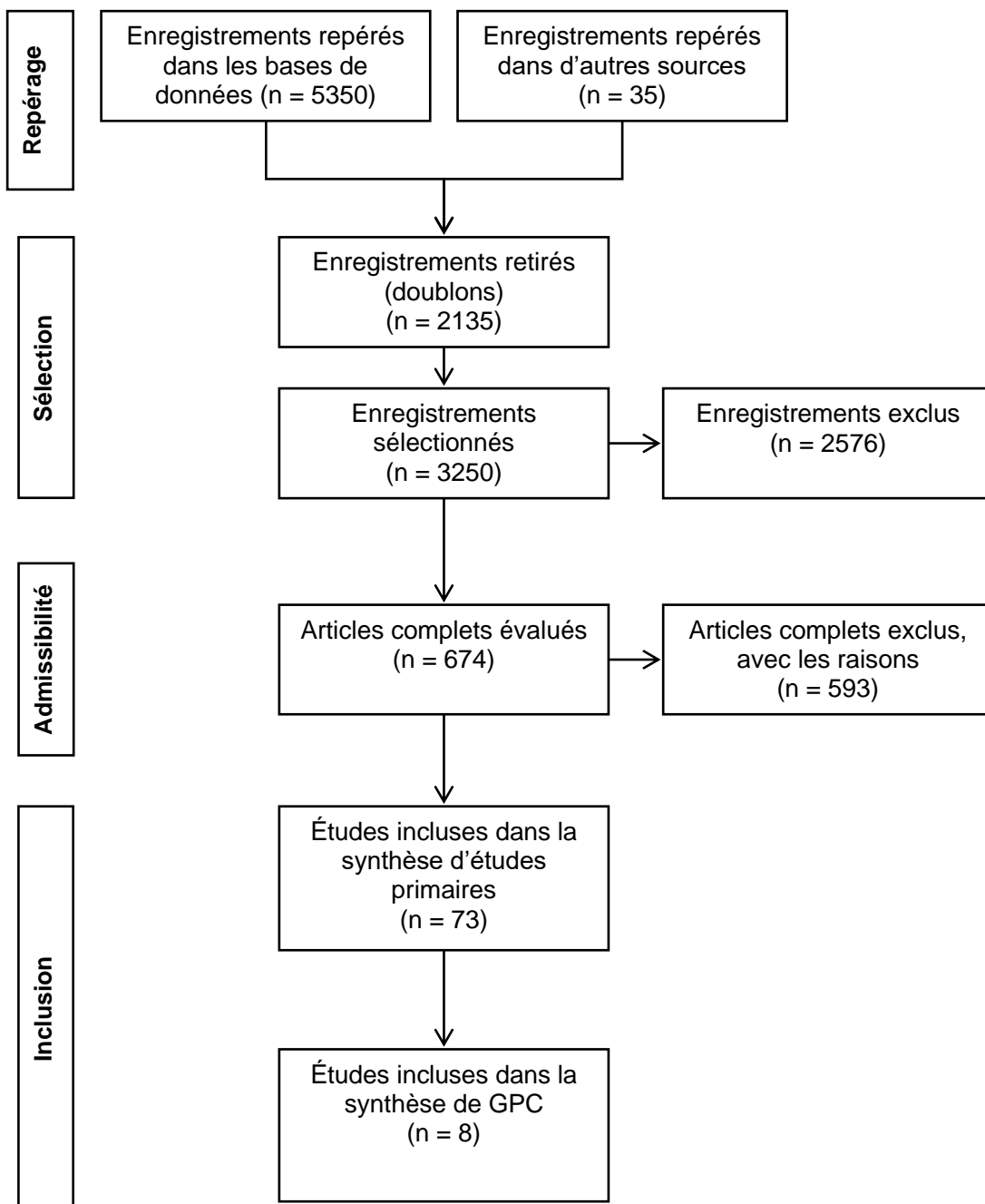
Dimensions d'évaluation	Type d'étude optimal		
	Approprié	Suffisamment approprié	Peu approprié
<b>Efficacité d'une intervention</b>	Revue systématique d'essais cliniques à répartition aléatoire avec ou sans méta-analyse	Essai contrôlé à pseudo-répartition aléatoire	Étude comparative sans témoins concomitants : étude contrôle historique ; étude à deux bras ou plus ; série temporelle interrompue sans groupe parallèle
	Essai clinique à répartition aléatoire	Étude comparative avec des témoins concomitants : essai contrôlé expérimental sans répartition aléatoire; étude de cohortes; étude cas témoin; série temporelle interrompue avec un groupe témoin.	Série de cas avec des résultats soit post-test soit pré-test/post-test
<b>Innocuité d'une intervention</b>	Revue systématique des études de cohortes ou des essais contrôlés	Série de cas	Étude de cas



# ANNEXE C

## Sélection des publications

Figure C- 1 Diagramme de flux



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

Référence	Identification	Type d'étude
<b>Déficits immunitaires primaires</b>		
<b>Déficits en anticorps</b>		
Aghamohammadi A, Moazzami K, Rezaei N, Karimi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. ENT manifestations in Iranian patients with primary antibody deficiencies. <i>J Laryngol Otol</i> 2008;122(4):409-13.	Aghamohammadi 2008	Étude non-comparative avant et après
Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kiliç S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). <i>Turk J Pediatr</i> 2005;47(3):239-46.	Bayracki 2005	Étude non-comparative avant et après
Bernatowska E, Madalinski K, Janowicz W, Weremowicz R, Gutkowski P, Wolf HM, Eibl MM. Results of a prospective controlled two-dose crossover study with intravenous immunoglobulin and comparison (retrospective) with plasma treatment. <i>Clin Immunol Immunopathol</i> 1987;43(2):153-62.	Bernatowska 1987	Étude croisée non randomisée
Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boule A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. <i>Ann Intern Med</i> 1984;101(4):435-9.	Cunningham 1984	Étude non-comparative avant et après
Dorna MB, Santos CJ, Castro AP, Oliveira LA, Suzuki L, Ferme AL, et al. Primary hypogammaglobulinemia: The impact of early diagnosis in lung complications. <i>Rev Assoc Med Bras</i> 2016;62(6):530-6.	Dorna 2016	Étude non-comparative avant et après
Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Golding B. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. <i>Clin Exp Immunol</i> 1979;36(2):237-43.	Nolte 1979	ECRA + étude croisée
<b>Agammaglobulinémie génétiquement caractérisé ou non</b>		
Aghamohammadi A, Moin M, Farhoudi A, Rezaei N, Pourpak Z, Movahedi M, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. <i>FEMS Immunol Med Microbiol</i> 2004;40(2):113-8.	Aghamohammadi 2004	Étude non-comparative avant et après
Bryan BA, Battersby A, Shillitoe BM, Barge D, Bourne H, Flood T, et al. Respiratory health and related quality of life in patients with congenital agammaglobulinemia in the northern region of the UK. <i>J Clin Immunol</i> 2016;36(5):472-9.	Bryan 2016	Étude non-comparative avant et après
Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. <i>Am J Dis Child</i> 1992;146(3):335-9.	Liese 1992	Étude de cohorte
Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Movahedi M, et al. X-linked agammaglobulinemia: A survey of 33 Iranian patients. <i>Immunol Invest</i> 2004;33(1):81-93.	Moin 2004	Étude non-comparative avant et après
Quartier P, Debré M, De Blic J, de Saunverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. <i>J Pediatr</i> 1999;134(5):589-96.	Quartier 1999	Étude non-comparative avant et après
<b>Déficit immunitaire commun variable</b>		
Baris S, Ercan H, Cagan HH, Ozen A, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C,	Baris 2011	Étude non-

Bahceciler NN. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 2011;21(7):514-21.		comparative avant et après
Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2002;109(6):1001-4.	Busse 2002	Étude non-comparative avant et après
De Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. <i>Int Immunopharmacol</i> 2004;4(6):745-53.	De Gracia 2004	Étude non-comparative avant et après
Favre O, Leimgruber A, Nicole A, Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency. <i>Allergy</i> 2005;60(3):385-90.	Favre 2005	Étude non-comparative avant et après
Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighipour L, Farhodi A, Movahedi M, Gharagozlu M, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. <i>J Microbiol Immunol Infect</i> 2006;39(2):114-20.	Pourpak 2006	Étude non-comparative avant et après
Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. <i>J Clin Immunol</i> 2007;27(3):308-16.	Quinti 2007	Étude non-comparative avant et après
Salehzadeh M, Aghamohammadi A, Rezaei N. Evaluation of immunoglobulin levels and infection rate in patients with common variable immunodeficiency after immunoglobulin replacement therapy. <i>J Microbiol Immunol Infect</i> 2010;43(1):11-7.	Salehzadeh 2010	Étude non-comparative avant et après
White WB, Desbonnet CR, Ballow M. Immunoregulatory effects of intravenous immune serum globulin therapy in common variable hypogammaglobulinemia. <i>Am J Med</i> 1987;83(3):431-6.	White 1987	Étude non-comparative avant et après
<b>Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance</b>		
Duse M, Iacobini M, Leonardi L, Smacchia P, Antonetti L, Giancane G. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Intravenous immunoglobulin as first line therapy. <i>Int J Immunopathol Pharmacol</i> 2010;23(1):349-53.	Duse 2010	Étude non-comparative avant et après
Memmedova L, Azarsiz E, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? <i>Pediatr Rep</i> 2013;5(3):e14.	Memmedova 2013	Étude de cohorte avec comparaisons avant-après dans un groupe
Sütçü M, Aktürk H, Salman N, Özçeker D, Gülümser-Şişko S, Acar M, Somer A. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Predictive factors for late recovery. <i>Turk J Pediatr</i> 2015;57(6):592-8.	Sütçü 2015	Étude de cohorte
<b>Déficit en sous-classe IgG</b>		
Genel F et Kutukculer N. Prospective, randomized comparison of OM-85 BV and a prophylactic antibiotic in children with recurrent infections and immunoglobulin A and/or G subclass deficiency. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i> 2003;64(8):600-15.	Genel 2003	Étude non-comparative avant et après
Olinder-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P, Friman V, Vietorisz A, Björkander J. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: A long-	Olinder-Nielsen 2007	Étude non-comparative avant et après

term follow-up. Scand J Infect Dis 2007;39(1):44-50.		
Silk HJ, Ambrosino D, Geha RS. Effect of intravenous gammaglobulin therapy in IgG2 deficient and IgG2 sufficient children with recurrent infections and poor response to immunization with Hemophilus influenzae type b capsular polysaccharide antigen. Ann Allergy 1990;64(1):21-5.	Silk 1990	Étude non-comparative avant et après
<b>Déficits immunitaires secondaires</b>		
<b><u>latrogène (médicamenteuse) hypogammaglobulinémie suite à un traitement</u></b>		
<b>Rituximab</b>		
Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13(2):106-11.	Casulo 2013	Étude non-comparative avant et après
<b>Agents immunosuppresseurs</b>		
Wheeler W, Kurachek S, McNamara J, Fugate J, Hoogenhous N. Consequences of hypogammaglobulinemia and steroid therapy in severe bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 1996;22(2):96-100.	Wheeler 1996	Étude non-comparative avant et après
<b><u>Anomalie du système lymphatique ou perte de protéine suffisamment importante pour entraîner une hypogammaglobulinémie</u></b>		
<b>Chylothorax</b>		
Hoskote AU, Ramaiah RN, Cale CM, Hartley JC, Brown KL. Role of immunoglobulin supplementation for secondary immunodeficiency associated with chylothorax after pediatric cardiothoracic surgery. Pediatr Crit Care Med 2012;13(5):535-41.	Hoskote 2012	Cohorte rétrospective
<b>Syndrôme néphrotique</b>		
Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1994;24(3):427-36.	Ogi 1994	Étude de cohorte comprenant une étude quasi expérimentale comparative avant-après
Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012;(4):CD003964.	Wu 2012	RS
<b>Grand brûlé</b>		
Hansbrough JF, Miller LM, Field TO Jr, Gadd MA. High dose intravenous immunoglobulin therapy in burn patients: Pharmacokinetics and effects on microbial opsonization and phagocytosis. Pediatr Infect Dis J 1988;7(5 Suppl):S49-56.	Hansbrough 1988	ECRA
<b><u>Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature</u></b>		
Baker CJ, Melish ME, Hall RT, Casto DT, Vasan U, Givner LB. Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. The Multicenter Group for the Study of Immune Globulin in Neonates. N Engl J Med 1992;327(4):213-9.	Baker 1992	ECRA
Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bauer CB, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. N Engl J Med 1994;330(16):1107-13.	Fanaroff 1994	ECRA
Clapp DW, Kliegman RM, Baley JE, Shenker N, Kyllonen K, Fanaroff AA,	Clapp 1989	ECRA

Berger M. Use of intravenously administered immune globulin to prevent nosocomial sepsis in low birth weight infants: Report of a pilot study. <i>J Pediatr</i> 1989;115(6):973-8.		
Magny JF, Bremard-Oury C, Brault D, Menguy C, Voyer M, Landais P, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high-risk premature infants: Report of a multicenter, double-blind study. <i>Pediatrics</i> 1991;88(3):437-43.	Magny 1991	ECRA
Kinney J, Mundorf L, Gleason C, Lee C, Townsend T, Thibault R, et al. Efficacy and pharmacokinetics of intravenous immune globulin administration to high-risk neonates. <i>Am J Dis Child</i> 1991;145(11):1233-8.	Kinney 1991	ECRA
Bussel JB. Intravenous gammaglobulin in the prophylaxis of late sepsis in very-low-birth-weight infants: Preliminary results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Rev Infect Dis</i> 1990;12(Suppl 4):S457-62.	Bussel 1990	ECRA
Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. <i>J Pediatr</i> 2000;137(5):623-8.	Sandberg 2000	ECRA
Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, Rubio TT, Frank CG, Heiman HS, et al. Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. <i>J Pediatr</i> 1994;125(6 Pt 1):922-30.	Weisman 1994	ECRA
Chou YH et Yau KI. The use of prophylactic intravenous immunoglobulin therapy in very low birthweight infants. <i>Changcheng Yi Xue Za Zhi</i> 1998;21(4):371-6.	Chou 1998	ECRA
Tanzer F, Yazar N, Hakgüdeney Y, Kafali G. Intravenous immunoglobulin for sepsis prevention in preterm infants. <i>Turk J Pediatr</i> 1997;39(3):341-5.	Tanzer 1997	Études comparatives à répartition non aléatoire
Van Overmeire B, Bleyaert S, van Reempts PJ, van Acker KJ. The use of intravenously administered immunoglobulins in the prevention of severe infection in very low birth weight neonates. <i>Biol Neonate</i> 1993;64(2-3):110-5.	Van Overmeire 1993	ECRA
Didato MA, Gioeli R, Priolisi A. The use of intravenous gamma-globulin for prevention of sepsis in pre-term infants. A controlled clinical trial. <i>Helv Paediatr Acta</i> 1989;43(4):283-94.	Didato 1988	ECRA
Atici A, Satar M, Karabay A, Yilmaz M. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of nosocomial sepsis. <i>Indian J Pediatr</i> 1996;63(4):517-21.	Atici 1996	ECRA
Haque KN, Zaidi MH, Haque SK, Bahakim H, el-Hazmi M, el-Swailam M. Intravenous immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm and low birth weight infants. <i>Pediatr Infect Dis</i> 1986;5(6):622-5.	Haque 1986	ECRA
Chirico G, Rondini G, Plebani A, Chiara A, Massa M, Ugazio AG. Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates. <i>J Pediatr</i> 1987;110(3):437-42.	Chirico 1987	ECRA
Stabile A, Miceli Sopo S, Romanelli V, Pastore M, Pesaresi MA. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of neonatal sepsis in premature infants. <i>Arch Dis Child</i> 1988;63(4):441-3.	Stabile 1988	ECRA
Kanakoudi-Tsakalidou F, Drossou-Agakidou V, Pratsidou P, Pardalos G, Andreou A. Prophylactic intravenous administration of immune globulin in preterm infants: Effect on serum immunoglobulin concentrations during the first year of life. <i>J Pediatr</i> 1991;119(4):624-9.	Kanakoudi-Tsakalidou 1991	Études comparatives à répartition non aléatoire

Ratrisawadi V, Srisuwanporn T, Puapondh Y. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for infection in very low birth-weight infants. <i>J Med Assoc Thai</i> 1991;74(1):14-8.	Ratrisawadi 1991	ECRA
INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszczak E, Darlow B, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. <i>N Engl J Med</i> 2011;365(13):1201-11.	INIS Collaborative Group 2011	ECRA
Ahmed SS, Chowdhury M, Hoque MM, Begum D, Ahmed A. Role of intravenous immunoglobulin (IVIG) as an adjuvant in the treatment of neonatal sepsis in preterm babies. <i>J Bangladesh Coll Phys Surg</i> 2006;24(3):97-104.	Ahmed 2006	ECRA
Conway SP, Ng PC, Howel D, Maclain B, Gooi HC. Prophylactic intravenous immunoglobulin in pre-term infants: A controlled trial. <i>Vox Sang</i> 1990;59(1):6-11.	Conway 1990	ECRA
Sidiropoulos D, Boehme U, Von Muralt G, Morell A, Barandun S. Immunoglobulin supplementation in prevention or treatment of neonatal sepsis. <i>Pediatr Infect Dis</i> 1986;5(3 Suppl):S193-4.	Sidiropoulos 1986	Étude comparative randomisée non aléatoire
Ohlsson A et Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013a;(7):CD000361.	Ohlsson 2013a	RS
Lacy JB et Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: Meta-analyses. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed</i> 1995;72(3):F151-5.	Lacy et Ohlsson 1995	RS
Jenson HB et Pollock BH. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. <i>Semin Perinatol</i> 1998;22(1):50-63.	Jenson et Pollock 1998	RS
Ohlsson A et Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013b;(7):CD001239.	Ohlsson 2013b	RS
Rinaldi M, Bardelli F, Rampazzo R, Lusuriello P, Messori A. Effectiveness of immunoglobulins for the prevention of systemic infections: A meta-analysis of 8 clinical studies in premature infants. <i>Clin Drug Investig</i> 1995;10(6):328-36.	Rinaldi 1995	RS
<b>IgSC vs IgIV</b>		
Lingman-Framme J et Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: An evidence-based review. <i>Drugs</i> 2013;73(12):1307-19.	Lingman-Framme 2013	RS
Health Quality Ontario (HQO). Home-based subcutaneous infusion of immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: A health technology assessment. <i>Ont Health Technol Assess Ser</i> 2017;17(16):1-86.	HQO 2017	RS
Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta analysis. <i>J Clin Immunol</i> 2012;32(6):1180-92.	Abolhassani 2012	RS
Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. A comparative study of intravenous immunoglobulin and subcutaneous immunoglobulin in adult patients with primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis. <i>Expert Rev Clin Immunol</i> 2016;12(5):595-602.	Shabaninejad 2016	RS

Bezrodnik L, Gomez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Diaz Ballve D, Seminario G, et al. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: A multicenter study in Argentina. <i>J Clin Immunol</i> 2013;33(7):1216-22.	Bezrodnik 2013	Étude non-comparative avant et après
Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Björkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. <i>J Clin Immunol</i> 2000;20(2):94-100.	Chapel 2000	Étude croisée randomisée
Fasth A et Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. <i>Acta Paediatr</i> 2007;96(10):1474-8.	Fasth 2007	Étude non-comparative avant et après
Gouilleux-Gruart V, Chapel H, Chevret S, Lucas M, Malphettes M, Fieschi C, et al. Efficiency of immunoglobulin G replacement therapy in common variable immunodeficiency: Correlations with clinical phenotype and polymorphism of the neonatal Fc receptor. <i>Clin Exp Immunol</i> 2013;171(2):186-94.	Gouilleux-Gruart 2013	Étude de cohorte
Gür-Çetinkaya P, Çağdaş-Ayvaz DN, Öksüz AB, Ertoy A, Hayran U, Özkan F, et al. Advantage of the subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in primary immunodeficient patients with or without secondary protein loss. <i>Turk J Pediatr</i> 2018;60(3):270-6.	Gür-Çetinkaya 2018	Étude non-comparative avant et après
Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. <i>J Clin Immunol</i> 2014;34(2):204-11.	Kanegane 2014	Étude non-comparative avant et après
Knutsen AP, Leiva LE, Caruthers C, Rodrigues J, Sorensen RU. Streptococcus pneumoniae antibody titres in patients with primary antibody deficiency receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) compared to subcutaneous immunoglobulin (SCIG). <i>Clin Exp Immunol</i> 2015;182(1):51-6.	Knutsen 2015	Étude cohorte prospective
Pac M et Bernatowska E. Polish experience with immunoglobulin replacement treatment by subcutaneous infusion. <i>Centr Eur J Immunol</i> 2005;30(3-4):78-82.	Pac 2005	Étude non-comparative avant et après
Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin: Rapid push vs. infusion pump in pediatrics. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2013a;24(1):49-53.	Shapiro 2013a	Étude de cohorte rétrospective
Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: A retrospective analysis. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2013b;111(1):51-5.	Shapiro 2013b	Étude de cohorte rétrospective
Waniewski J, Gardulf A, Hammarström L. Bioavailability of gamma-globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. <i>J Clin Immunol</i> 1994;14(2):90-7.	Waniewski 1994	Étude non-comparative avant et après

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

Référence	Identification
<b>Général</b>	
Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project (Prairie Collaborative IG). Criteria for the clinical use of immune globulin. Edmonton, AB : Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2018. Disponible à : <a href="https://www.ihe.ca/advanced-search/criteria-for-the-clinical-use-of-immune-globulin-1st-edition">https://www.ihe.ca/advanced-search/criteria-for-the-clinical-use-of-immune-globulin-1st-edition</a> .	Canada 2018
Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Second edition update. Londres, Angleterre : Department of Health; 2011. Disponible à : <a href="https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update">https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update</a> .	RU 2011
National Blood Authority. Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia: Version 3 [site Web]. Canberra, Australie : National Blood Authority; 2018. Disponible à : <a href="https://www.criteria.blood.gov.au">https://www.criteria.blood.gov.au</a> .	Australie 2018
<b>Déficits Immunitaires primaires</b>	
Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136(5):1186-205.e1-78.	Bonilla 2015
Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: Guidelines for our times. Eur J Pediatr 2014;173(6):757-65.	Habel 2014
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.	Perez 2017
Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: An evidence-based practice guideline. Transfus Med Rev 2010;24(Suppl 1):S28-50.	Shehata 2010
<b>Déficits immunitaires secondaires</b>	
Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. Br J Haematol 2017;177(2):208-20.	Hill 2017 (secondaire)



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

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Général	BC Provincial Blood Coordinating Office (2018). Intravenous Immune Globulin (IVIg) Utilization Management Program Recommendations - version 4.3, Government of British Columbia: 2 p.	Qualité méthodologique non évaluable
Général	Ontario Regional Blood Coordinating Network (ORBCON) (2018). Ontario Immune Globulin (IG) Utilization Management Guidelines - Version 4.0, Government of Ontario: 11 p.	Qualité méthodologique non évaluable
Général	The Atlantic IVIG Utilization Working Group (2018). Atlantic Clinical Indications and Criteria for Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin (IVIg/SCIG) - Version 1.0. Halifax, NS: 24 p.	Qualité méthodologique non évaluable
Général	Delforge, M., et al. (2011). "Recommended indications for the administration of polyclonal immunoglobulin preparations." <i>Acta Clin Belg</i> <b>66</b> (5): 346-360.	Qualité méthodologique insuffisante
Général	Ballow, M. (2012). "Dosing and therapy utilization: a discussion of updates on PI treatment guidelines." <i>Journal of Clinical Immunology</i> <b>32</b> Suppl 2: S415-420.	Type de document inadéquat
Général	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2011). "Management and patient safety of IVIG administration: a review of clinical practice guidelines (Structured abstract)." <i>Health Technology Assessment Database</i> (4).	Type de document inadéquat
Général	Garcia, J. M., et al. (2010). "Diagnosis and management of immunodeficiencies in adults by allergologists." <i>Journal of Investigational Allergology &amp; Clinical Immunology</i> <b>20</b> (3): 185-194.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Général	Leiva, L. E., et al. (2011). "Primary immunodeficiency diseases in Latin America: proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board." <i>Allergologia et Immunopathologia</i> <b>39</b> (2): 106-110.	Type de document inadéquat
Général	Liumbruno, G. M., et al. (2009). "Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins." <i>Blood Transfus</i> <b>7</b> (3): 216-234.	Qualité méthodologique insuffisante
Général	Ramachandran, S., et al. (2017). "Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis." <i>Blood Cells Molecules &amp; Diseases</i> <b>64</b> : 53-57.	Type de document inadéquat
Général	Sewell, W. A., et al. (2014). "European consensus proposal for immunoglobulin therapies." <i>Eur J Immunol</i> <b>44</b> (8): 2207-2214.	Qualité méthodologique insuffisante
Général	Younger, M. E., et al. (2013). "Nursing guidelines for administration of immunoglobulin replacement therapy." <i>Journal of Infusion Nursing</i> <b>36</b> (1): 58-68.	Hors sujet
Général	Borte, M., et al. (2012). "Immunoglobulins in PID, SID and neurological autoimmune disease." <i>Deutsche Medizinische Wochenschrift</i> <b>137</b> (13): 675-680.	Langue inadéquate (document en allemand)

Général	Buckley, R. H. and R. I. Schiff (1991). "Drug therapy: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases." <i>New England Journal of Medicine</i> <b>325</b> (2): 110-117.	Type de document inadéquat
Général	Carmona, F. (2014). "Gammaglobulins in critical care." <i>Medicina (Brazil)</i> <b>47</b> (1): 10-15.	Type de document inadéquat
Général	Constantine, M. M., et al. (2007). "Intravenous immunoglobulin utilization in the Canadian Atlantic provinces: a report of the Atlantic Collaborative Intravenous Immune Globulin Utilization Working Group." <i>Transfusion</i> <b>47</b> (11): 2072-2080.	Type de document inadéquat
Général	Darabi, K., et al. (2006). "Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature." <i>Transfusion</i> <b>46</b> (5): 741-753.	Hors sujet
Général	Dorsey, M. J., et al. (2014). "Clinical experience with an L-proline-stabilized 10 %intravenous immunoglobulin (Privigen): real-life effectiveness and tolerability." <i>Journal of Clinical Immunology</i> <b>34</b> (7): 804-812.	Effet des IgIV confondus entre différentes pathologies
Général	Duraisingham, S. S., et al. (2014). "Primary vs. secondary antibody deficiency: Clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement." <i>PLoS ONE</i> <b>9</b> (6) <b>(no pagination)</b> (e100324).	Type de document inadéquat
Général	Frenzel, W., et al. (2016). "Tolerability and safety of Octagam (IVIg): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials." <i>International Journal of Clinical Pharmacology &amp; Therapeutics</i> <b>54</b> (11): 847-855.	Pas de comparateur
Général	Gardulf, A. (2016). "Clinical experiences in primary and secondary immunodeficiencies and immune-mediated conditions using Gammanorm()." <i>Immunotherapy</i> <b>8</b> (5): 633-647.	Type de document inadéquat
Général	Hausser, C. and D. Buriot (1982). "Gamma globulin therapy during pregnancy in mother with hypogammaglobulinemia." <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> <b>144</b> (1): 112.	Hors sujet
Général	Kerr, J., et al. (2014). "Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in europe." <i>Frontiers in Immunology</i> <b>5</b> : 629.	Type de document inadéquat
Général	Kirch, W., et al. (2012). "Immunoglobulins for primary or secondary immunodeficiency or for immunomodulation in neurological autoimmune diseases: Insights from the prospective SIGNS registry." <i>Journal of Public Health (Germany)</i> <b>20</b> (3): 289-296.	Type de document inadéquat
Général	Leong, H., et al. (2008). "Unlabeled uses of intravenous immune globulin." <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> <b>65</b> (19): 1815-1824.	Type de document inadéquat
Général	Mouthon, L., et al. (2005). "[Intravenous immunoglobulins: therapeutic indications]." <i>Presse Medicale</i> <b>34</b> (16 Pt 1): 1166-1175.	Type de document inadéquat
Général	Murphy, M. S. Q., et al. (2019). "Trends in IVIG use at a tertiary care Canadian center and impact of provincial use mitigation strategies: 10-year retrospective study with interrupted time	Type de document inadéquat

	series analysis." <u>Transfusion</u> <b>59</b> (6): 1988-1996.	
Général	Pirofsky, B. and D. M. Kinzey (1992). "Intravenous immune globulins. A review of their uses in selected immunodeficiency and autoimmune diseases." <u>Drugs</u> <b>43</b> (1): 6-14.	Type de document inadéquat
Général	Tortorici, M. A., et al. (2019). "Privigen has similar pharmacokinetic properties in primary and secondary immune deficiency." <u>International Immunopharmacology</u> <b>66</b> : 119-126	Aucun résultat clinique d'intérêt
Général	Viallard, J. F., et al. (2016). "Treatment with Hizentra in patients with primary and secondary immunodeficiencies: a real-life, non-interventional trial." <u>BMC Immunology</u> <b>17</b> (1): 34.	Effet des IgIV confondus pour les déficits immunitaires primaires et secondaires
Général	Amos, C. L., et al. (2005). "A prospective, two-phase study of intravenous immunoglobulin (IVIg) in hypogammaglobulinemia: Pharmacokinetic characterization and a dosing nomogram." <u>Canadian Journal of Hospital Pharmacy</u> <b>58</b> (2): 71-78.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Général	Augustine, R. A. and R. W. Steele (1987). "A comparison of native and modified intravenous immunoglobulin for the management of hypogammaglobulinemia." <u>American Journal of the Medical Sciences</u> <b>293</b> (2): 69-74.	Pas de comparateur
Général	Bhole, M. V., et al. (2008). "Self-infusion Programmes for Immunoglobulin Replacement at Home: Feasibility, Safety and Efficacy." <u>Immunology and Allergy Clinics of North America</u> <b>28</b> (4): 821-832.	Type de document inadéquat
Général	Blazek, B., et al. (2015). "Human immunoglobulin (KIOVIG/GAMMAGARD LIQUID) for immunodeficiency and autoimmune diseases: an observational cohort study." <u>Immunotherapy</u> <b>7</b> (7): 753-763.	Pas de comparateur
Général	Buehler, A. M., et al. (2014). "Is there evidence for recommending specific intravenous immunoglobulin formulations? A systematic review of head-to-head randomized controlled trials." <u>European Journal of Pharmacology</u> <b>747</b> : 96-104.	Type de document inadéquat
Général	Cherin, P. and J. Cabane (2010). "Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use." <u>Biodrugs</u> <b>24</b> (4): 211-223.	Type de document inadéquat
Général	Debes, A., et al. (2007). "Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study." <u>Pharmacoepidemiology &amp; Drug Safety</u> <b>16</b> (9): 1038-1047.	Effets des IgIV confondus à travers différentes pathologies
Général	Debre, M., et al. (2004). "[Feasibility of administering Tegeline at home. Retrospective study of efficacy, safety and tolerance]." <u>Presse Medicale</u> <b>33</b> (10): 682-688.	Devis inapproprié
Général	Dorsey, M. J., et al. (2014). "Clinical experience with an L-proline-stabilized 10 %intravenous immunoglobulin (Privigen): real-life effectiveness and tolerability." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>34</b> (7): 804-812.	Effets des IgIV confondus à travers différentes pathologies
Général	Duraisingham, S. S., et al. (2014). "Primary vs. secondary	Aucun résultat clinique

	antibody deficiency: Clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement." <u>PLoS ONE</u> <b>9 (6) (no pagination)</b> (e100324).	d'intérêt
Général	Gurcan, H. M., et al. (2010). "Information for healthcare providers on general features of IGIV with emphasis on differences between commercially available products." <u>Autoimmunity Reviews</u> <b>9(8)</b> : 553-559.	Type de document inadéquat
Général	Hachulla, E. (2007). "[IgIV at home:experience of a center--economic aspects]." <u>Revue de Medecine Interne</u> . <b>28 Spec No 1</b> : 7-10.	Article complet introuvable
Général	Hanson, L. A., et al. (1983). "Intramuscular and intravenous administration of immunoglobulin to patients with hypogammaglobulinemia." <u>Birth Defects: Original Article Series</u> <b>19(3)</b> : 205-207.	Type de document inadéquat
Général	Herrod, H. G. (1994). "Use of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in adults." <u>Allergy Proceedings</u> <b>15(6)</b> : 309-312.	Type de document inadéquat
Général	Hodkinson, J. P., et al. (2015). "Therapeutic immunoglobulin should be dosed by clinical outcome rather than by body weight in obese patients." <u>Clinical and Experimental Immunology</u> <b>181(1)</b> : 179-187.	Hors sujet
Général	Hogy, B., et al. (2005). "Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance." <u>European Journal of Health Economics</u> <b>6(1)</b> : 24-29.	Hors sujet
Général	Iseki, M., et al. (1994). "Peripheral immunoglobulin secreting cells in immunodeficiencies; effects of intravenous immune globulin." <u>Annals of Allergy</u> <b>72(5)</b> : 419-424.	Article complet introuvable
Général	Jegaskanda, S., et al. (2014). "Cross-reactive influenza-specific antibody-dependent cellular cytotoxicity in intravenous immunoglobulin as a potential therapeutic against emerging influenza viruses." <u>Journal of Infectious Diseases</u> <b>210(11)</b> : 1811-1822.	Hors sujet
Général	Kearns, S., et al. (2017). "Clinical Profile, Dosing, and Quality-of-Life Outcomes in Primary Immune Deficiency Patients Treated at Home with Immunoglobulin G: Data from the IDEaL Patient Registry." <u>Journal of Managed Care &amp; Specialty Pharmacy</u> <b>23(4)</b> : 400-406.	Hors sujet
Général	Kerr, J., et al. (2014). "Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in europe." <u>Frontiers in Immunology</u> <b>5</b> : 629.	Hors sujet
Général	Khan, S., et al. (2011). "Serum trough IgG level and annual intravenous immunoglobulin dose are not related to body size in patients on regular replacement therapy." <u>Drug Metabolism Letters</u> <b>5(2)</b> : 132-136.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Général	Kreuz, W., et al. (2010). "A multi-centre study of efficacy and safety of Intratect, a novel intravenous immunoglobulin preparation." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>161(3)</b> : 512-517.	Compareur inadéquat
Général	Kumar, A., et al. (2006). "Intravenous immunoglobulin:	Type de document inadéquat

	striving for appropriate use." <u>International Archives of Allergy &amp; Immunology</u> <b>140</b> (3): 185-198.	
Général	Lindberg, K., et al. (2001). "Impact of IgG replacement therapy and antibiotic treatment on the colonization of non-encapsulated Haemophilus influenzae in the nasopharynx in patients with hypogammaglobulinaemia." <u>Scandinavian Journal of Infectious Diseases</u> <b>33</b> (12): 904-908.	Comparateur inadéquat
Général	Luthra, R., et al. (2014). "An analysis of intravenous immunoglobulin site of care: Home versus outpatient hospital." <u>American Journal of Pharmacy Benefits</u> <b>6</b> (2): e41-e49.	Hors sujet
Général	Magilavy, D. B., et al. (1978). "Intravenous gamma globulin in the management of patients with hypogammaglobulinemia." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>61</b> (6): 378-383.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Général	Mahadevia, P. J. (2005). "The pocketbook: Pharmacoeconomic issues related to intravenous immunoglobulin therapy." <u>Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology &amp; Drug Therapy</u> <b>25</b> (11 Pt 2): 94S-100S.	Hors sujet
Général	Matamoros, N., et al. (2005). "A prospective controlled crossover trial of a new presentation (10% vs. 5%) of a heat-treated intravenous immunoglobulin." <u>International Immunopharmacology</u> <b>5</b> (3): 619-626.	Effets des IgIV confondus à travers plusieurs pathologies
Général	Membe, S. K., et al. (2008). "Economic Assessment of Different Modalities of Immunoglobulin Replacement Therapy." <u>Immunology and Allergy Clinics of North America</u> <b>28</b> (4): 861-874.	Hors sujet
Général	Mikolajczyk, M. G., et al. (2004). "Characterization of antibodies to capsular polysaccharide antigens of Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae in human immune globulin intravenous preparations." <u>Clinical &amp; Diagnostic Laboratory Immunology</u> <b>11</b> (6): 1158-1164.	Hors sujet
Général	Milito, C., et al. (2014). "Adequate patient's outcome achieved with short immunoglobulin replacement intervals in severe antibody deficiencies." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>34</b> (7): 813-819.	Hors sujet
Général	Pecoraro, A., et al. (2017). "Immunoglobulin replacement therapy in primary and secondary antibody deficiency: The correct clinical approach." <u>International Immunopharmacology</u> <b>52</b> : 136-142.	Type de document inadéquat
Général	Roifman, C. M., et al. (1985). "Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease." <u>American Journal of Medicine</u> <b>79</b> (2): 171-174.	Effets des IgIV confondus à travers plusieurs pathologies
Général	Roscioli, T., et al. (1993). "Hepatic Veno-Occlusive Disease with Immunodeficiency." <u>University of Washington, Seattle</u> .	Hors sujet
Général	Ryan, M. W. and E. G. Brooks (2010). "Rhinosinusitis and comorbidities." <u>Current Allergy &amp; Asthma Reports</u> <b>10</b> (3): 188-193.	Hors sujet
Général	Saeedian, M. and I. Randhawa (2014). "Immunoglobulin replacement therapy: A twenty-year review and current	Type de document inadéquat

	update." <u>International Archives of Allergy and Immunology</u> <b>164</b> (2): 151-166.	
Général	Shadish, W. R., et al. (2016). "Single-case experimental design yielded an effect estimate corresponding to a randomized controlled trial." <u>Journal of Clinical Epidemiology</u> <b>76</b> : 82-88.	Hors sujet
Général	Shah, S. R. (2008). "A newer immunoglobulin intravenous (IGIV) - Gammagard liquid 10%: evaluation of efficacy, safety, tolerability and impact on patient care." <u>Expert Opinion on Biological Therapy</u> <b>8</b> (6): 799-804.	Type de document inadéquat
Général	Siegel, J. (2005). "The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent." <u>Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology &amp; Drug Therapy</u> <b>25</b> (11 Pt 2): 78S-84S.	Hors sujet
Général	Skull, S. and A. Kemp (1996). "Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93." <u>Archives of Disease in Childhood</u> <b>74</b> (6): 527-530.	Hors sujet
Général	So, A., et al. (1984). "Intravenous gammaglobulin treatment in patients with hypogammaglobulinaemia." <u>British Medical Journal Clinical Research Ed.</u> <b>289</b> (6453): 1177-1178.	Effets des IgIV confondus à travers différentes pathologies
Général	Stadtmauer, G. and C. Cunningham-Rundles (1997). "Outcome analysis and cost assessment in immunologic disorders." <u>JAMA</u> <b>278</b> (22): 2018-2023.	Hors sujet
Général	Stiehm, E. R. (1997). "Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies." <u>Pediatric Infectious Disease Journal</u> <b>16</b> (7): 696-707.	Type de document inadéquat
Général	Stohl, W., et al. (1986). "Modulation of the immune response by immunoglobulin for intravenous use. II. Inhibitory effects of sera from treated patients." <u>Clinical Immunology &amp; Immunopathology</u> <b>41</b> (2): 273-280.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Général	Tortorici, M. A., et al. (2019). "Privigen has similar pharmacokinetic properties in primary and secondary immune deficiency." <u>International Immunopharmacology</u> <b>66</b> : 119-126.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Général	Vazin, A., et al. (2018). "Clinical and economical impacts of guideline implementation by the pharmaceutical care unit for high cost medications in a referral teaching hospital." <u>BMC Health Services Research</u> <b>18</b> (1): 815.	Hors sujet
Général	Viallard, J. F., et al. (2016). "Treatment with Hizentra in patients with primary and secondary immunodeficiencies: a real-life, non-interventional trial." <u>BMC Immunology</u> <b>17</b> (1): 34.	Hors sujet
Général	Ye, X., et al. (2016). "Real-world immunoglobulin dose adjustments and impact on utilization and costs." <u>American Journal of Pharmacy Benefits</u> <b>8</b> (2): 61-66.	Hors sujet
Général	Zuhrie, S. R., et al. (1995). "A prospective controlled crossover trial of a new heat-treated intravenous immunoglobulin." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>99</b> (1): 10-15.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires	Turvey, S. E., et al. (2009). "Primary immunodeficiency diseases: a practical guide for clinicians." <u>Postgrad Med J</u>	Qualité méthodologique insuffisante

primaires	<b>85</b> (1010): 660-666.	
Déficits immunitaires primaires	Condino-Neto, A., et al. (2014). "Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America." <u>Allergol Immunopathol (Madr)</u> <b>42</b> (3): 245-260.	Qualité méthodologique insuffisante
Déficits immunitaires primaires	Goudouris, E. S., et al. (2017). "Il Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies." <u>Einstein (Sao Paulo)</u> <b>15</b> (1): 1-16.	Qualité méthodologique insuffisante
Déficits immunitaires primaires	Anonymous (2017). "Erratum: Il Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies." <u>Einstein</u> <b>15</b> (3): 387.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Condino-Neto, A., et al. (2011). "Critical issues and needs in management of primary immunodeficiency diseases in Latin America." <u>Allergologia et Immunopathologia</u> <b>39</b> (1): 45-51.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Pautard, B., et al. (2003). "[Intravenous immunoglobulin (Endobulin) clinical tolerance: prospective therapeutic follow-up of 142 adults and children]." <u>Revue de Medecine Interne</u> <b>24</b> (8): 505-513.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Aghamohammadi, A., et al. (2011). "Health-related quality of life in primary antibody deficiency." <u>Iranian Journal of Allergy Asthma &amp; Immunology</u> <b>10</b> (1): 47-51.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Al-Tamemi, S., et al. (2012). "Primary immunodeficiency diseases in oman: Five years' experience at sultan qaboos university hospital." <u>World Allergy Organization Journal</u> <b>5</b> (5): 52-56.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires primaires	Ammann, A. J., et al. (1982). "Use of intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: Results of a multicenter controlled trial." <u>Clinical Immunology and Immunopathology</u> <b>22</b> (1): 60-67.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires primaires	Ballow, M. (2009). "Clinical experience with Flebogamma 5% DIF: a new generation of intravenous immunoglobulins in patients with primary immunodeficiency disease." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>157 Suppl 1</b> : 22-25.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires primaires	Ballow, M., et al. (2003). "Pharmacokinetics and tolerability of a new intravenous immunoglobulin preparation, IGIV-C, 10% (Gamunex, 10%)." <u>Vox Sanguinis</u> <b>84</b> (3): 202-210.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Ballow, M., et al. (2016). "Flebogamma() 5 % DIF Intravenous Immunoglobulin for Replacement Therapy in Children with Primary Immunodeficiency Diseases." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>36</b> (6): 583-589.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires primaires	Beaute, J., et al. (2010). "Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>160</b> (2): 240-245.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Benavides-Nieto, M., et al. (2019). "The role of respiratory viruses in children with humoral immunodeficiency on immunoglobulin replacement therapy." <u>Pediatric Pulmonology</u> <b>54</b> (2): 194-199.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires primaires	Berger, M., et al. (2007). "Carimune NF Liquid is a safe and effective immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases." <u>Journal of Clinical</u>	Pas de comparateur

	<u>Immunology</u> <b>27</b> (5): 503-509.	
Déficits immunitaires primaires	Berger, M. and D. I. F. I. Flebogamma (2007). "A multicenter, prospective, open label, historically controlled clinical trial to evaluate efficacy and safety in primary immunodeficiency diseases (PID) patients of Flebogamma 5% DIF, the next generation of Flebogamma." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>27</b> (6): 628-633.	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Berger, M., et al. (2010). "Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G." <u>Southern Medical Journal</u> <b>103</b> (9): 856-863.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Berger, M., et al. (2010). "Efficacy, pharmacokinetics, safety, and tolerability of Flebogamma 10% DIF, a high-purity human intravenous immunoglobulin, in primary immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>30</b> (2): 321-329.	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Berger, M., et al. (2004). "Safety, efficacy, and pharmacokinetics of Flebogamma 5% [immune globulin intravenous (human)] for replacement therapy in primary immunodeficiency diseases." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>24</b> (4): 389-396.	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Bernatowska, E., et al. (1988). "Primary immunodeficiency diseases in children treated in the Children's Memorial Hospital, Poland." <u>Immunological Investigations</u> <b>17</b> (2): 107-120.	Devis inapproprié
Déficits immunitaires primaires	Bernatowska, E., et al. (1986). "Effectiveness of treatment of children with hypogammaglobulinemia: comparison of fresh plasma and intravenous immunoglobulin preparation." <u>Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis</u> <b>34</b> (4): 377-384.	Résultats traités dans un article plus récent
Déficits immunitaires primaires	Bienvenu, B., et al. (2016). "Does the route of immunoglobulin replacement therapy impact quality of life and satisfaction in patients with primary immunodeficiency? Insights from the French cohort "Visages"." <u>Orphanet Journal Of Rare Diseases</u> <b>11</b> (1): 83.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Bjorkander, J., et al. (2006). "Prospective open-label study of pharmacokinetics, efficacy and safety of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin in patients with hypo- or agammaglobulinemia." <u>Vox Sanguinis</u> <b>90</b> (4): 286-293.	Comparateur inadéquate
Déficits immunitaires primaires	Bleasel, K., et al. (2012). "Pharmacokinetics and safety of Intragam 10 NF, the next generation 10% liquid intravenous immunoglobulin, in patients with primary antibody deficiencies." <u>Internal Medicine Journal</u> <b>42</b> (3): 252-259.	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Bonagura, V. R. (2014). "Dose and outcomes in primary immunodeficiency disorders." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>178 Suppl 1</b> : 7-9.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Borte, M., et al. (2004). "Clinical properties of a novel liquid intravenous immunoglobulin: Studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary	Comparateur inadéquat



	immunodeficiencies." <u>Transfusion Medicine and Hemotherapy</u> <b>31</b> (3): 126-134.	
Déficits immunitaires primaires	Borte, M., et al. (2017). "Efficacy and Safety of Human Intravenous Immunoglobulin 10% (Panzyga) in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: a Two-Stage, Multicenter, Prospective, Open-Label Study." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>37</b> (6): 603-612.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires primaires	Bousfiha, A. A., et al. (2017). "Ensuring access to immunoglobulin therapies for people with primary immunodeficiency: A need to improve individuals' quality of life and the sustainability of health-care systems." <u>Frontiers in Immunology</u> <b>8 (SEP) (no pagination)</b> (1165).	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Buckley, R. H. (1982). "Long term use of intravenous immune globulin in patients with primary immunodeficiency diseases: inadequacy of current dosage practices and approaches to the problem." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>2</b> (2 Suppl.): 15S-21S.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Buckley, R. H. and R. I. Schiff (1991). "Drug therapy: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases." <u>New England Journal of Medicine</u> <b>325</b> (2): 110-117.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Church, J. A., et al. (2006). "Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>26</b> (4): 388-395.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Connolly, M. and S. Simoens (2011). "Kiovig for primary immunodeficiency: reduced infusion and decreased costs per infusion." <u>International Immunopharmacology</u> <b>11</b> (9): 1358-1361.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Costa-Carvalho, B. T., et al. (1998). "Metabolic and hematologic changes occurring after rapid intravenous infusion of gammaglobulin in patients with antibody deficiency syndromes." <u>Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista de Medicina</u> <b>116</b> (5): 1815-1820.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Costa-Carvalho, B. T., et al. (2011). "Pulmonary complications in patients with antibody deficiency." <u>Allergologia et Immunopathologia</u> <b>39</b> (3): 128-132.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Crooks, B. N., et al. (2000). "Respiratory viral infections in primary immune deficiencies: significance and relevance to clinical outcome in a single BMT unit." <u>Bone Marrow Transplantation</u> <b>26</b> (10): 1097-1102.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Cunningham-Rundles, C. (1986). "Treatment of AB deficiencies." <u>Vox Sanguinis</u> <b>51 Suppl 2</b> : 63-68.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires primaires	Durandy, A., et al. (2005). "Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases--maximizing success." <u>International Archives of Allergy &amp; Immunology</u> <b>136</b> (3): 217-229.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Ehlayel, M. S., et al. (2013). "Primary immunodeficiency diseases in children: 15 year experience in a tertiary care medical center in Qatar." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>33</b> (2): 317-324.	Hors sujet

Déficits immunitaires primaires	Eibl, M. M., et al. (1984). "Safety and efficacy of a monomeric, functionally intact intravenous IgG preparation in patients with primary immunodeficiency syndromes." <u>Clinical Immunology &amp; Immunopathology</u> <b>31</b> (1): 151-160.	Devis inapproprié
Déficits immunitaires primaires	Eijkhout, H. W., et al. (2001). "The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial." <u>Annals of Internal Medicine</u> <b>135</b> (3): 165-174.	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Espanol, T., et al. (2014). "Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment." <u>Patient preference &amp; adherence</u> <b>8</b> : 621-629.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Gardulf, A. and U. Nicolay (2006). "Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies." <u>Current Opinion in Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>6</b> (6): 434-442.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Gill, P. K. and S. D. Betschel (2018). "Timing of infections in patients with primary immunodeficiencies treated with intravenous immunoglobulin (IVIg)." <u>Allergy, Asthma and Clinical Immunology</u> <b>14</b> (1) (no pagination)(35).	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Guani-Guerra, E., et al. (2017). "Disease burden for patients with primary immunodeficiency diseases identified at reference hospitals in Guanajuato, Mexico." <u>PLoS ONE [Electronic Resource]</u> <b>12</b> (4): e0175867.	Effets des IgIV confondus entre différentes pathologies
Déficits immunitaires primaires	Hansen, S., et al. (2004). "Women with primary antibody deficiencies requiring IgG replacement therapy: their perception of prenatal care during pregnancy." <u>LOGNN - Journal of Obstetric, Gynecologic, &amp; Neonatal Nursing</u> <b>33</b> (5): 604-609.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Hernandez-Trujillo, H., et al. (2015). "Validity of Primary Immunodeficiency Disease Diagnoses in United States Medicaid Data." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>35</b> (6): 566-572.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Hooper, J. A. (2016). "A clinical trial protocol for the study of intravenous immunoglobulin in patients with primary antibody immunodeficiency disorders." <u>LymphoSign Journal</u> <b>3</b> (2): 67-85.	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Ibanez, C., et al. (2005). "Modulating effects of intravenous immunoglobulins on serum cytokine levels in patients with primary hypogammaglobulinemia." <u>Biodrugs</u> <b>19</b> (1): 59-65.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Jolles, S., et al. (2015). "Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>179</b> (2): 146-160.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Jones, G. L., et al. (2018). "What Is the Burden of Immunoglobulin Replacement Therapy in Adult Patients With Primary Immunodeficiencies? A Systematic Review." <u>Frontiers in Immunology</u> <b>9</b> : 1308.	Hors sujet

Déficits immunitaires primaires	Krasovec, S., et al. (2007). "Efficacy and tolerability of an argentine intravenous immunoglobulin in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>27</b> (2): 227-232.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Krivan, G., et al. (2017). "A Multicentre Study on the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of IqYmune, a Highly Purified 10% Liquid Intravenous Immunoglobulin, in Patients with Primary Immune Deficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>37</b> (6): 539-547.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Leen, C. L., et al. (1986). "Increase of serum immunoglobulin level into the normal range in primary hypogammaglobulinaemia by dosage individualization of intravenous immunoglobulin." <u>Vox Sanguinis</u> <b>51</b> (4): 278-286.	Devis inapproprié
Déficits immunitaires primaires	Leibl, H., et al. (2006). "Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>26</b> (4): 388-395.	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Lim, D. L., et al. (2003). "Primary immunodeficiency diseases in Singapore--the last 11 years." <u>Singapore Medical Journal</u> <b>44</b> (11): 579-586.	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Liu, Z., et al. (2005). "The effectiveness and cost effectiveness of immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency and chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and economic evaluation (Structured abstract)." <u>Health Technology Assessment Database</u> (4)	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Lozano-Blasco, J., et al. (2014). "A 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use (Privigen) in paediatric patients with primary immunodeficiencies and hypersensitivity to IVIG." <u>Allergologia et Immunopathologia</u> <b>42</b> (2): 136-141.	Article complet introuvable
Déficits immunitaires primaires	Maarschalk-Ellerbroek, L. J., et al. (2011). "Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency." <u>International Journal of Antimicrobial Agents</u> <b>37</b> (5): 396-404.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Mazza, J. M. and S. Y. Lin (2016). "Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: A systematic review." <u>International Forum of Allergy and Rhinology</u> .	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires primaires	Melamed, I. R., et al. (2018). "Pharmacokinetics of a novel human intravenous immunoglobulin 10% in patients with primary immunodeficiency diseases: Analysis of a phase III, multicentre, prospective, open-label study." <u>European Journal of Pharmaceutical Sciences</u> <b>118</b> : 80-86.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Melamed, I. R., et al. (2016). "Efficacy and safety of Gammalex() 5% in children and adolescents with primary immunodeficiency diseases." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>184</b> (2): 228-236.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Menzin, J., et al. (2014). "Economic impact of infections among patients with primary immunodeficiency disease receiving IVIG therapy." <u>Clinicoeconomics &amp; Outcomes Research</u> <b>6</b> : 297-302.	Hors sujet

Déficits immunitaires primaires	Micol, R., et al. (2011). "Protective effect of IgM against colonization of the respiratory tract by nontypeable Haemophilus influenzae in patients with hypogammaglobulinemia." <u>Journal of Allergy and Clinical Immunology</u> .	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Modell, V., et al. (2018). "Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes." <u>Immunologic Research</u> <b>66</b> (3): 367-380.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Modell, V., et al. (2016). "Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network." <u>Immunologic Research</u> <b>64</b> (3): 736-753.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Montanaro, A. and B. Pirofsky (1984). "Prolonged interval high-dose intravenous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency states." <u>American Journal of Medicine</u> <b>76</b> (3A): 67-72.	Devis inapproprié
Déficits immunitaires primaires	Moy, J. N., et al. (2010). "Efficacy and safety of a new immunoglobulin G product, Gammplex(), in primary immunodeficiency diseases." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>162</b> (3): 510-515.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Nabavi, M., et al. (2016). "Long-term follow-up of ninety eight Iranian patients with primary immune deficiency in a single tertiary centre." <u>Allergologia et Immunopathologia</u> <b>44</b> (4): 322-330.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Nicolay, U., et al. (2005). "Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy." <u>Quality of Life Research</u> <b>14</b> (7): 1683-169	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Ochs, H. D., et al. (1982). "Modified immune globulin: its use in the prophylactic treatment of patients with immune deficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>2</b> (2 Suppl): 22S-30S.	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Ochs, H. D., et al. (1984). "Comparison of high-dose and low-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency diseases." <u>American Journal of Medicine</u> <b>76</b> (3A): 78-82.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Ochs, H. D., et al. (1987). "Efficacy of a new intravenous immunoglobulin preparation in primary immunodeficient patients." <u>Clinical Therapeutics</u> <b>9</b> (5): 512-522.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Ochs, H. D., et al. (2018). "Intravenous immunoglobulin 10% in children with primary immunodeficiency diseases." <u>Immunotherapy</u> <b>10</b> (14): 1193-1202.	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Ochs, H. D., et al. (2004). "Octagam 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>24</b> (3): 309-314.	Comparateur inadéquat

Déficits immunitaires primaires	Orange, J. S., et al. (2016). "Pulmonologist perspectives regarding diagnosis and management of primary immunodeficiency diseases." <u>Allergy and Asthma Proceedings</u> <b>37</b> (6): e162-e168.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Orange, J. S., et al. (2010). "Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies." <u>Clinical Immunology</u> <b>137</b> (1): 21-30.	Effets des IgIV confondus à travers différentes pathologies
Déficits immunitaires primaires	Peppers, B. P., et al. (2018). "Association between alpha<inf>1</inf>-antitrypsin and bronchiectasis in patients with humoral immunodeficiency receiving gammaglobulin infusions." <u>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</u> <b>120</b> (2): 200-206.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Peter, J. G. and H. Chapel (2014). "Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiencies." <u>Immunotherapy</u> <b>6</b> (7): 853-869.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Pettit, S. J., et al. (2002). "Survey of infection in patients receiving antibody replacement treatment for immune deficiency." <u>Journal of Clinical Pathology</u> <b>55</b> (8): 577-580.	Pas de comparateur
Déficits immunitaires primaires	Pirofsky, B., et al. (1982). "Individual patient variations in the kinetics of intravenous immune globulin administration." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>2</b> (2 Suppl): 7S-14S.	Effets des IgIV confondus à travers différentes pathologies
Déficits immunitaires primaires	Pollock, R. F. and L. M. Meckley (2018). "An evaluation of the budget impact of a new 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20Gly) for the management of primary immunodeficiency diseases in Switzerland." <u>Clinicoeconomics &amp; Outcomes Research</u> <b>10</b> : 223-229.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Popa, V., et al. (2002). "Pulmonary interstitial disease in Ig deficiency." <u>Chest</u> <b>122</b> (5): 1594-1603.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires primaires	Popovic, M., et al. (2001). "Intravenous immunoglobulins in the therapy of severe bacterial infections, immunodeficiencies, and autoimmune diseases." <u>Transplantation Proceedings</u> <b>33</b> (3): 2376-2377.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Rich, A. L., et al. (2008). "Serial lung function tests in primary immune deficiency." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>151</b> (1): 110-113.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Roifman, C. M. and E. W. Gelfand (1988). "Replacement therapy with high dose intravenous gamma-globulin improves chronic sinopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia." <u>Pediatric Infectious Disease Journal</u> <b>7</b> (5 Suppl): S92-96.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Roifman, C. M., et al. (2003). "Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial." <u>International Immunopharmacology</u> <b>3</b> (9): 1325-1333.	Comparateur inadéquat

Déficits immunitaires primaires	Rojavin, M. A., et al. (2016). "Quantitative Evidence of Wear-Off Effect at the End of the Intravenous IgG (IVIG) Dosing Cycle in Primary Immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>36</b> (3): 210-219.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Saroukhani, S., et al. (2010). "Behavior abnormality following intravenous immunoglobulin treatment in patients with primary antibody deficiencies." <u>Human Psychopharmacology</u> <b>25</b> (5): 419-422.	Devis inapproprié
Déficits immunitaires primaires	Schiff, R. I. (1985). "Individualizing the dose of intravenous immune serum globulin for therapy of patients with primary humoral immunodeficiency." <u>Vox Sanguinis</u> <b>49 Suppl 1</b> : 15-24.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Schiff, R. I., et al. (1984). "Use of a new chemically modified intravenous IgG preparation in severe primary humoral immunodeficiency: clinical efficacy and attempts to individualize dosage." <u>Clinical Immunology &amp; Immunopathology</u> <b>31</b> (1): 13-23.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Schiff, R. I., et al. (1991). "Rapid infusion of Sandoglobulin in patients with primary humoral immunodeficiency." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>88</b> (1): 61-67.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Schiff, R. I., et al. (1997). "Multicenter crossover comparison of the safety and efficacy of Intraglobin-F with Gamimune-N, Sandoglobulin, and Gammagard in patients with primary immunodeficiency diseases." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>17</b> (1): 21-28.	Devis inapproprié
Déficits immunitaires primaires	Schroeder, H. W., Jr. and C. J. Dougherty (2012). "Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients." <u>Infection</u> <b>40</b> (6): 601-611.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Seeborg, F. O., et al. (2015). "Perceived Health in Patients with Primary Immune Deficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>35</b> (7): 638-650.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Simoens, S. (2009). "Pharmacoeconomics of immunoglobulins in primary immunodeficiency." <u>Expert Review of Pharmacoeconomics &amp; Outcomes Research</u> <b>9</b> (4): 375-386.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Simoens, S. (2010). "Treatment of primary immunodeficiency with Kiovig: a literature review." <u>Advances in Therapy</u> <b>27</b> (3): 142-149.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Simon, T. L., et al. (2018). "Longitudinal changes in measles antibody titers in plasma donors and minimum antibody levels of immunoglobulin products for treatment of primary immunodeficiency." <u>Transfusion</u> <b>58</b> (Supplement 3): 3065-3071.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Soler-Palacin, P., et al. (2018). "Primary immunodeficiency diseases in lung disease: Warning signs, diagnosis and management." <u>Respiratory Research</u> <b>19</b> (1) (no pagination)(219)	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Sriaroon, P. and M. Ballow (2015). "Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency."	Type de document inadéquat

	<u>Immunology &amp; Allergy Clinics of North America</u> <b>35</b> (4): 713-730.	
Déficits immunitaires primaires	Stein, M., et al. (2016). "Efficacy, safety, and tolerability of Kedrion 10% IVIG in primary immunodeficiency." <u>LymphoSign Journal</u> <b>3</b> (3): 99-109.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Stein, M. R., et al. (2011). "Safety and efficacy of home-based subcutaneous immunoglobulin G in elderly patients with primary immunodeficiency diseases." <u>Postgraduate Medicine</u> <b>123</b> (5): 186-193.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires primaires	Stein, M. R., et al. (2009). "Safety and efficacy of Privigen, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>29</b> (1): 137-144.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Stein, M. R., et al. (2015). "Efficacy, safety, and tolerability of IVIG-SN in patients with primary immunodeficiency." <u>LymphoSign Journal</u> <b>2</b> (1): 21-29.	Article complet introuvable
Déficits immunitaires primaires	Suarez, F., et al. (2010). "[Patient support for primary immunodeficiency with hypogammaglobulinemia and intravenous immunoglobulin substitution: result of a national survey]." <u>Presse Medicale</u> <b>39</b> (3): e45-51.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Tcheurekdjian, H., et al. (2004). "Quality of life in common variable immunodeficiency requiring intravenous immunoglobulin therapy." <u>Annals of Allergy, Asthma, &amp; Immunology</u> <b>93</b> (2): 160-165.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Thampakkul, S. and M. Ballou (2001). "Replacement intravenous immune serum globulin therapy in patients with antibody immune deficiency." <u>Immunology and Allergy Clinics of North America</u> <b>21</b> (1): 165-184	Article complet introuvable
Déficits immunitaires primaires	Tuerlinckx, D., et al. (2014). "Pneumococcal antibody levels in children with PID receiving immunoglobulin." <u>Pediatrics</u> <b>133</b> (1): e154-162.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	van der Meer, J. W., et al. (2011). "Efficacy and safety of a nanofiltered liquid intravenous immunoglobulin product in patients with primary immunodeficiency and idiopathic thrombocytopenic purpura." <u>Vox Sanguinis</u> <b>101</b> (2): 138-146.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	van Kessel, D. A., et al. (2017). "Long-term Clinical Outcome of Antibody Replacement Therapy in Humoral Immunodeficient Adults With Respiratory Tract Infections." <u>EBioMedicine</u> <b>18</b> : 254-260	Effets des IgIV confondus à travers différentes pathologies
Déficits immunitaires primaires	Van, T., et al. (1994). "Impact of intravenous infusions of low and high doses of gamma globulins (IVIG) on phagocytic functions in adults with primary humoral immunodeficiency." <u>Inflammation</u> <b>18</b> (4): 419-426.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Verma, N., et al. (2013). "Therapeutic management of primary immunodeficiency in older patients." <u>Drugs and Aging</u> <b>30</b> (7): 503-512.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Viallard, J. F., et al. (2017). "A multicentre, prospective, non-randomized, sequential, open-label trial to demonstrate the bioequivalence between intravenous immunoglobulin new	Comparateur inadéquat

	generation (IGNG) and standard IV immunoglobulin (IVIG) in adult patients with primary immunodeficiency (PID)." <u>Revue de Medecine Interne</u> <b>38</b> (9): 578-584.	
Déficits immunitaires primaires	Wang, L. J., et al. (2004). "Immunological and clinical features of pediatric patients with primary hypogammaglobulinemia in Taiwan." <u>Asian Pacific Journal of Allergy &amp; Immunology</u> <b>22</b> (1): 25-31.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires primaires	Wasserman, R. L. (2014). "A new intravenous immunoglobulin (BIVIGAM) for primary humoral immunodeficiency." <u>Expert Review of Clinical Immunology</u> <b>10</b> (3): 325-337.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Wasserman, R. L. (2014). "Hizentra for the treatment of primary immunodeficiency." <u>Expert Review of Clinical Immunology</u> <b>10</b> (10): 1293-1307.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Wasserman, R. L., et al. (2012). "Safety, efficacy and pharmacokinetics of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin (IVIG) in patients with primary immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>32</b> (4): 663-669.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Wasserman, R. L., et al. (2017). "Impact of Site of Care on Infection Rates Among Patients with Primary Immunodeficiency Diseases Receiving Intravenous Immunoglobulin Therapy." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>37</b> (2): 180-186.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Wasserman, R. L., et al. (2016). "Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a New 10 % Liquid Intravenous Immunoglobulin Containing High Titer Neutralizing Antibody to RSV and Other Respiratory Viruses in Subjects with Primary Immunodeficiency Disease." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>36</b> (6): 590-599.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Wasserman, R. L., et al. (2017). "Evaluation of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Gammalex <sup>&lt;sup&gt;&lt;/sup&gt; 10% Versus Gammalex<sup>&lt;sup&gt;&lt;/sup&gt; 5% in Subjects with Primary Immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>37</b>(3): 301-310</sup></sup>	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Wasserman, R. L. (2017). "Gammalex <sup>&lt;sup&gt;&lt;/sup&gt; 5 and 10% in the treatment of primary immunodeficiency and chronic immune thrombocytopenic purpura." <u>Immunotherapy</u> <b>9</b>(13): 1071-1088.</sup>	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires primaires	Williams, P., et al. (1991). "Penetration of administered IgG into the maxillary sinus and long-term clinical effects of intravenous immunoglobulin replacement therapy on sinusitis in primary hypogammaglobulinaemia." <u>Acta Oto-Laryngologica</u> <b>111</b> (3): 550-555.	Devis inapproprié
Déficits immunitaires primaires	Wolf, H. H., et al. (2003). "Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies." <u>Vox Sanguinis</u> <b>84</b> (1): 45-53.	Comparateur inadéquat
Déficits immunitaires	Wood, P., et al. (2007). "Recognition, clinical diagnosis and	Effets des IgIV confondus à travers différentes pathologies



primaires	management of patients with primary antibody deficiencies: A systematic review." <u>Clinical and Experimental Immunology</u> <b>149</b> (3): 410-423.	
Déficits immunitaires primaires	Worth, A. J. J., et al. (2016). "Severe Epstein-Barr virus infection in primary immunodeficiency and the normal host." <u>British Journal of Haematology</u> <b>175</b> (4): 559-576.	Hors sujet
Déficits immunitaires primaires	Yamanaka, T., et al. (1979). "Clinical effect and metabolism of S-sulfonated immunoglobulin in 7 patients with congenital humoral immunodeficiency." <u>Vox Sanguinis</u> <b>37</b> (1): 14-20.	Devis inadéquat
<b>Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale</b>		
Déficit immunitaire combiné sévère	Kohn, D. B., et al. (2019). "Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>143</b> (3): 852-863.	Hors sujet
Déficit immunitaire combiné sévère	Madkaikar, M., et al. (2016). "Guidelines for Screening, Early Diagnosis and Management of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in India." <u>Indian Journal of Pediatrics</u> <b>83</b> (5): 455-462.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire combiné sévère	Rivers, L. and H. B. Gaspar (2015). "Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management." <u>Archives of Disease in Childhood</u> <b>100</b> (7): 667-672.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire combiné sévère	Allenspach, E., et al. (1993). "X-Linked Severe Combined Immunodeficiency." <u>University of Washington, Seattle</u> .	Hors sujet
Déficit immunitaire combiné sévère	Aydin, S. E., et al. (2015). "DOCK8 Deficiency: Clinical and Immunological Phenotype and Treatment Options - a Review of 136 Patients." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>35</b> (2): 189-198.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire combiné sévère	Farmer, J. R., et al. (2019). "Outcomes and Treatment Strategies for Autoimmunity and Hyperinflammation in Patients with RAG Deficiency." <u>The Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology in Practice</u> <b>12</b> : 12	Devis inapproprié
Déficit immunitaire combiné sévère	Liebrich, W., et al. (2016). "PID123: Severe combined immunodeficiency (SCID)." <u>Current Allergy and Clinical Immunology</u> <b>29</b> (1): 54-55.	Article complet introuvable
Déficit immunitaire combiné sévère	Silver, J. N. and T. R. Flotte (2008). "Towards a rAAV-based gene therapy for ADA-SCID: From ADA deficiency to current and future treatment strategies." <u>Pharmacogenomics</u> <b>9</b> (7): 947-968.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire combiné sévère	Stephan, J. L., et al. (1993). "Severe combined immunodeficiency: A retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients." <u>Journal of Pediatrics</u> <b>123</b> (4): 564-572.	Hors sujet
Déficit immunitaire combiné sévère	Walkovich, K. and M. Vander Lugt (1993). "ZAP70-Related Combined Immunodeficiency." <u>University of Washington, Seattle</u> .	Type de document inadéquat
<b>Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques</b>		
Déficits immunitaires combinés avec	Adam, M. P., et al. (2019). "Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria." <u>Journal of Medical Genetics</u> <b>56</b> (2): 89-95.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC

caractéristiques associées ou syndromiques		
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Bassett, A. S., et al. (2011). "Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome." <u>Journal of Pediatrics</u> <b>159</b> (2): 332-339.e331.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Bhatt, J. M., et al. (2015). "ERS statement on the multidisciplinary respiratory management of ataxia telangiectasia." <u>European Respiratory Review</u> <b>24</b> (138): 565-581.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	de Geus, C. M., et al. (2017). "Guidelines in CHARGE syndrome and the missing link: Cranial imaging." <u>American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics</u> <b>175</b> (4): 450-464.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Fung, W. L., et al. (2015). "Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome." <u>Genetics in Medicine</u> <b>17</b> (8): 599-609.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Monteiro, F. P., et al. (2013). "Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphicologic evaluation of 194 individuals and review of the literature." <u>European Journal of Pediatrics</u> <b>172</b> (7): 927-945.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	van Os, N. J. H., et al. (2017). "Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment." <u>Dev Med Child Neurol</u> <b>59</b> (7): 680-689.	Qualité méthodologique insuffisante
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	van Os, N. J., et al. (2016). "Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline." <u>Clinical Genetics</u> <b>90</b> (2): 105-117.	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Woellner, C., et al. (2010). "Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>125</b> (2): 424-432.e428.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Albert, M. H., et al. (2010). "X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options." <u>Blood</u> <b>115</b> (16): 3231-3238.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires	Chandra, S., et al. (1993). "WAS-Related Disorders." <u>University</u>	Type de document inadéquat

combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	<u>of Washington, Seattle.</u>	
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Claret Teruel, G., et al. (2005). "Variability of immunodeficiency associated with ataxia telangiectasia and clinical evolution in 12 affected patients." <u>Pediatric Allergy and Immunology</u> <b>16</b> (7): 615-618.	Devis inapproprié
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Duke, S. G., et al. (2000). "Velocardiofacial syndrome: incidence of immune cytopenias." <u>Archives of Otolaryngology -- Head &amp; Neck Surgery</u> <b>126</b> (9): 1141-1145.	Hors sujet
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Gernez, Y., et al. (2018). "Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry." <u>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</u> <b>6</b> (3): 996-1001.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Hannula-Jouppi, K., et al. (2016). "Intrafamily and Interfamilial Phenotype Variation and Immature Immunity in Patients With Netherton Syndrome and Finnish SPINK5 Founder Mutation." <u>JAMA Dermatology</u> <b>152</b> (4): 435-442.	Hors sujet
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Kroner, C., et al. (2019). "Lung disease in STAT3 hyper-IgE syndrome requires intense therapy." <u>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</u>	Devis inapproprié
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Mathew, P. and M. E. Conley (1995). "Effect of intravenous gammaglobulin (IVIG) on the platelet count in patients with Wiskott-Aldrich syndrome." <u>Pediatric Allergy &amp; Immunology</u> <b>6</b> (2): 91-94.	Devis inapproprié
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	McDonald-McGinn, D. M., et al. (1993). "22q11.2 Deletion Syndrome." <u>University of Washington, Seattle.</u>	Type de document inadéquat
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	McGrath-Morrow, S. A., et al. (2014). "Pulmonary function in children and young adults with ataxia telangiectasia." <u>Pediatric Pulmonology</u> <b>49</b> (1): 84-90.	Hors sujet
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Pastorzak, A., et al. (2016). "Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome." <u>European Journal of Medical Genetics</u> <b>59</b> (3): 126-132.	Hors sujet
Déficits	Renner, E. D., et al. (2009). "Comel-Netherton syndrome	Devis inapproprié

immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	defined as primary immunodeficiency." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>124</b> (3): 536-543.	
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Small, A. M. and K. M. Cordoro (2016). "Netherton Syndrome Mimicking Pustular Psoriasis: Clinical Implications and Response to Intravenous Immunoglobulin." <u>Pediatric Dermatology</u> <b>33</b> (3): e222-223	Devis inapproprié
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Wakim, M., et al. (1998). "High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome." <u>Annals of Allergy, Asthma, &amp; Immunology</u> <b>81</b> (2): 153-158.	Devis inapproprié
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Wolska-Kusnierz, B., et al. (2015). "Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options - a Retrospective Analysis." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>35</b> (6): 538-549.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	Worth, A. J. and A. J. Thrasher (2015). "Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome." <u>Expert Review of Clinical Immunology</u> <b>11</b> (9): 1015-1032.	Type de document inadéquat
<b>Déficits en anticorps</b>		
Déficit en anticorps	Bjorkander, J., et al. (1985). "1040 prophylactic infusions with an unmodified intravenous immunoglobulin product causing few side-effects in patients with antibody deficiency syndromes." <u>Infection</u> <b>13</b> (3): 102-110.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficit en anticorps	Bjorkander, J., et al. (1987). "Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>7</b> (1): 8-15.	Hors sujet
Déficit en anticorps	Cunningham-Rundles, C. (1985). "Intravenous immune serum globulin in immunodeficiency." <u>Vox Sanguinis</u> <b>49 Suppl 1</b> : 8-14.	Résultats présentés dans un autre article
Déficit en anticorps	Elkaim, E., et al. (2016). "Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome 2: A cohort study." <u>Journal of Allergy and Clinical Immunology</u> <b>138</b> (1): 210-218.e219.	Hors sujet
Déficit en anticorps	Ersoy, F., et al. (1992). "Effects of intravenous immunoglobulin on clinical and immunological findings of patients with humoral immunodeficiency diseases." <u>Turkish Journal of Pediatrics</u> <b>34</b> (4): 203-209.	Devis inapproprié
Déficit en anticorps	Galli, E., et al. (1990). "Treatment with gammaglobulin preparation for intravenous use in children with humoral immunodeficiency: clinical and immunologic follow-up." <u>Annals of Allergy</u> <b>64</b> (2 Pt 1): 147-150.	Effets des IgIV confondus à travers différentes pathologies
Déficit en anticorps	Gelfand, E. W., et al. (2013). "Controversies in IgG replacement therapy in patients with antibody deficiency	Type de document inadéquat

	diseases." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>131</b> (4): 1001-1005.	
Déficit en anticorps	Jolles, S., et al. (2017). "When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>188</b> (3): 333-341.	Type de document inadéquat
Déficit en anticorps	Roifman, C. M., et al. (2008). "Management of Primary Antibody Deficiency with Replacement Therapy: Summary of Guidelines." <u>Immunology and Allergy Clinics of North America</u> <b>28</b> (4): 875-876	Type de document inadéquat
Déficit en anticorps	Sorensen, R. U., et al. (1987). "Home treatment of antibody-deficiency syndromes with intravenous immune globulin." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>80</b> (6): 810-815.	Hors sujet
Déficit en anticorps	Sorensen, R. U. and S. H. Polmar (1984). "Efficacy and safety of high-dose intravenous immune globulin therapy for antibody deficiency syndromes." <u>American Journal of Medicine</u> <b>76</b> (3A): 83-90.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficit en anticorps	Wasserman, R. L. (2019). "Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency." <u>Immunology &amp; Allergy Clinics of North America</u> <b>39</b> (1): 95-111.	Type de document inadéquat
Agammaglobulinémie génétiquement caractérisé ou non	Abolhassani, H., et al. (2015). "Mortality and morbidity in patients with X-linked agammaglobulinaemia." <u>Allergologia et Immunopathologia</u> <b>43</b> (1): 62-66.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Agammaglobulinémie génétiquement caractérisé ou non	El-Sayed, Z. A., et al. (2019). "X-linked agammaglobulinemia (XLA):Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world." <u>World Allergy Organization Journal</u> <b>12</b> (3): 100018.	Hors sujet
Agammaglobulinémie génétiquement caractérisé ou non	Merchant, R. H., et al. (2014). "X linked agammaglobulinemia: a single centre experience from India." <u>Indian Journal of Pediatrics</u> <b>81</b> (1): 92-94.	Devis inapproprié
Agammaglobulinémie génétiquement caractérisé ou non	Pac, M., et al. (2013). "Clinical and immunological analysis of patients with X-linked agammaglobulinemia: Single center experience." <u>Central-European Journal of Immunology</u> <b>38</b> (3): 367-371.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Agammaglobulinémie génétiquement caractérisé ou non	Rahmani, F., et al. (2017). "Agammaglobulinemia: comorbidities and long-term therapeutic risks." <u>Expert Opinion on Orphan Drugs</u> <b>5</b> (7): 559-57	Type de document inadéquat
Agammaglobulinémie génétiquement caractérisé ou non	Shillitoe, B. and A. Gennery (2017). "X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era." <u>Clinical Immunology</u> <b>183</b> : 54-62.	Type de document inadéquat
Agammaglobulinémie génétiquement caractérisé ou non	Suri, D., et al. (2017). "Serial Serum Immunoglobulin G (IgG) Trough Levels in Patients with X-linked Agammaglobulinemia on Replacement Therapy with Intravenous Immunoglobulin: Its Correlation with Infections in Indian Children." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>37</b> (3): 311-318.	Comparateur inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Abolhassani, H., et al. (2013). "A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency." <u>Expert Review of Clinical Immunology</u> <b>9</b> (6): 561-574; quiz 575.	Type de document inadéquat

Déficit immunitaire commun variable	Bethune, C., et al. (2019). "British Society for Immunology/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network consensus statement on managing non-infectious complications of common variable immunodeficiency disorders." <i>Clinical &amp; Experimental Immunology</i> <b>196</b> (3): 328-335.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficit immunitaire commun variable	Bonilla, F. A., et al. (2016). "International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders." <i>The Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology in Practice</i> <b>4</b> (1): 38-59.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Hurst, J. R., et al. (2017). "British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders." <i>The Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology in Practice</i> <b>5</b> (4): 938-945.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Aghamohammadi, A., et al. (2007). "Mortality and morbidity in common variable immunodeficiency." <i>Journal of Tropical Pediatrics</i> <b>53</b> (1): 32-38.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Azizi, G., et al. (2018). "Mannose-Binding Lectin Protein Deficiency Among Patients with Primary Immunodeficiency Disease Receiving IVIG Therapy." <i>Endocrine, Metabolic &amp; Immune Disorders Drug Targets</i> <b>18</b> (2): 175-183.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficit immunitaire commun variable	Bayry, J., et al. (2011). "Intravenous immunoglobulin induces proliferation and immunoglobulin synthesis from B cells of patients with common variable immunodeficiency: a mechanism underlying the beneficial effect of IVIg in primary immunodeficiencies." <i>Journal of Autoimmunity</i> <b>36</b> (1): 9-15.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Cadranel, J., et al. (2003). "[Respiratory manifestations of common variable immunodeficiency in adults]." <i>Revue des Maladies Respiratoires</i> <b>20</b> (1 Pt 1): 126-133.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Chapel, H. and C. Cunningham-Rundles (2009). "Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions." <i>British Journal of Haematology</i> <b>145</b> (6): 709-727.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Dolcino, M., et al. (2014). "Modulation of adaptive immune response following intravenous immunoglobulin therapy in common variable immunodeficiency." <i>Israel Medical Association Journal: Imaj</i> <b>16</b> (10): 648-650.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Eisenstein, E. M. and M. C. Sneller (1994). "Common variable immunodeficiency: diagnosis and management." <i>Annals of Allergy</i> <b>73</b> (4): 285-292; quiz 293-284.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Dolcino, M., et al. (2014). "Gene expression profiling in peripheral blood mononuclear cells of patients with common variable immunodeficiency: modulation of adaptive immune response following intravenous immunoglobulin therapy." <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> <b>9</b> (5): e97571.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Farber, C. M., et al. (1994). "Tumor necrosis factor and intravenous gammaglobulins in common variable immunodeficiency." <i>Clinical Immunology &amp;</i>	Devis inapproprié

	<u>Immunopathology</u> <b>72</b> (2): 233-236.	
Déficit immunitaire commun variable	Gathmann, B., et al. (2014). "Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>134</b> (1): 116-126.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Hajjar, J., et al. (2018). "Fatigue and the wear-off effect in adult patients with common variable immunodeficiency." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>194</b> (3): 327-338.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Horn, J., et al. (2007). "Anti-IgA antibodies in Common Variable Immunodeficiency (CVID): Diagnostic workup and therapeutic strategy." <u>Clinical Immunology</u> <b>122</b> (2): 156-162.	Devis inapproprié
Déficit immunitaire commun variable	Kalha, I. and J. H. Sellin (2004). "Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract." <u>Current Gastroenterology Reports</u> <b>6</b> (5): 377-383.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Kasztalska, K., et al. (2011). "Intravenous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with common variable immunodeficiency disease: an open-label prospective study." <u>Clinical Drug Investigation</u> <b>31</b> (5): 299-307.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Lucas, M., et al. (2010). "Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>125</b> (6): 1354-1360.e1354.	Pas de comparateur
Déficit immunitaire commun variable	Malamut, G., et al. (2010). "The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease." <u>American Journal of Gastroenterology</u> <b>105</b> (10): 2262-2275.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Martinez Garcia, M. A., et al. (2001). "Respiratory disorders in common variable immunodeficiency." <u>Respiratory Medicine</u> <b>95</b> (3): 191-195.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Michel, M., et al. (2004). "Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature." <u>Medicine</u> <b>83</b> (4): 254-263.	Devis inapproprié
Déficit immunitaire commun variable	Mooney, D., et al. (2017). "Chronic lung disease in common variable immune deficiency (CVID): A pathophysiological role for microbial and non-B cell immune factors." <u>Critical Reviews in Microbiology</u> <b>43</b> (4): 508-519.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Mushiake, K., et al. (1993). "Long-term follow up of patients with common variable immunodeficiency treated with intravenous immunoglobulin: reevaluation of intravenous immunoglobulin replacement therapy. IVIG therapy in CVID." <u>Biotherapy</u> <b>7</b> (2): 101-107.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Paquin-Proulx, D., et al. (2016). "Inversion of the Vdelta1 to Vdelta2 gammadelta T cell ratio in CVID is not restored by IVIg and is associated with immune activation and exhaustion." <u>Medicine</u> <b>95</b> (30): e4304.	Pas de comparateur
Déficit immunitaire commun variable	Pedini, V., et al. (2017). "Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin (fSCIG) in Autoimmune Cytopenias Associated with Common Variable Immunodeficiency." <u>Israel Medical Association Journal: Imaj</u> <b>19</b> (7): 420-423.	Devis inapproprié
Déficit immunitaire	Pruzanski, W., et al. (1996). "Relationship of the dose of	Comparateur inadéquat

commun variable	intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency." <u>Inflammation</u> <b>20</b> (4): 353-359.	
Déficit immunitaire commun variable	Pituch-Noworolska, A., et al. (2015). "Thrombocytopenia in common variable immunodeficiency patients - Clinical course, management, and effect of immunoglobulins." <u>Central European Journal of Immunology</u> <b>40</b> (1): 83-90.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Quinti, I., et al. (2008). "Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>28</b> (3): 263-267.	Devis inapproprié
Déficit immunitaire commun variable	Resnick, E. S. and C. Cunningham-Rundles (2013). "Treatment of common variable immune deficiency." <u>Expert Opinion on Orphan Drugs</u> <b>1</b> (2): 157-166.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Rider, N. L., et al. (2017). "Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Impact of Treatment." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>37</b> (5): 461-475.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Rump, J. A., et al. (1997). "A double-blind, placebo-controlled, crossover therapy study with natural human IL-2 (nhuLL-2) in combination with regular intravenous gammaglobulin (IVIg) infusions in 10 patients with common variable immunodeficiency (CVID)." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>110</b> (2): 167-173.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficit immunitaire commun variable	Seve, P., et al. (2008). "Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: A case-control study of 18 patients." <u>Medicine</u> <b>87</b> (3): 177-184.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Sewell, W. A., et al. (2003). "Therapeutic strategies in common variable immunodeficiency." <u>Drugs</u> <b>63</b> (13): 1359-1371.	Type de document inadéquat
Déficit immunitaire commun variable	Thickett, K. M., et al. (2002). "Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings." <u>Qjm</u> <b>95</b> (10): 655-662.	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Wang, J. and C. Cunningham-Rundles (2005). "Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID)." <u>Journal of Autoimmunity</u> <b>25</b> (1): 57-62	Hors sujet
Déficit immunitaire commun variable	Westh, L., et al. (2017). "Identification and Characterization of a Nationwide Danish Adult Common Variable Immunodeficiency Cohort." <u>Scandinavian Journal of Immunology</u> <b>85</b> (6): 450-461.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficit immunitaire commun variable	Yong, P. F. K., et al. (2008). "Common Variable Immunodeficiency: An Update on Etiology and Management." <u>Immunology and Allergy Clinics of North America</u> <b>28</b> (2): 367-386.	Type de document inadéquat
Syndrome Hyper IgM	Banatvala, N., et al. (1994). "Hypogammaglobulinaemia associated with normal or increased IgM (the hyper IgM syndrome): a case series review." <u>Archives of Disease in Childhood</u> <b>71</b> (2): 150-152.	Devis inapproprié
Syndrome Hyper	Johnson, J., et al. (1993). "X-Linked Hyper IgM Syndrome."	Type de document inadéquat



IgM	<u>University of Washington, Seattle.</u>	
Syndrome Hyper IgM	Lin, S. C., et al. (2006). "X-linked hyper-immunoglobulin M syndrome: Molecular genetic study and long-time follow-up of three generations of a Chinese family." <u>International Archives of Allergy and Immunology</u> <b>140</b> (1): 1-8.	Devis inapproprié
Déficit sélectif en IgA	Yazdani, R., et al. (2017). "Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management." <u>Scandinavian Journal of Immunology</u> <b>85</b> (1): 3-12.	Type de document inadéquat
Déficit en sous-classe IgG	Abrahamian, F., et al. (2010). "Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>159</b> (3): 344-350.	Devis inapproprié
Déficit en sous-classe IgG	Bernatowska-Matuszkiewicz, E., et al. (1991). "Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with severe inflammatory chest disease and IgG3 subclass deficiency." <u>Clinical and Experimental Immunology</u> <b>85</b> (2): 193-197.	Pas de comparateur
Déficit en sous-classe IgG	Heiner, D. C. (1986). "IgG subclass deficiencies: identifying and treating patients at risk." <u>Vox Sanguinis</u> <b>51 Suppl 2</b> : 57-62.	Devis inapproprié
Déficit en sous-classe IgG	Hoan, N. T., et al. (2014). "[Sinonasal polyposis associated with a deficiency subclass immunoglobulin G: Place of substitution immunoglobulins]." <u>Revue de Laryngologie Otologie Rhinologie</u> <b>135</b> (3): 151-155.	Devis inapproprié
Déficit en sous-classe IgG	Karaca, N. E., et al. (2009). "Clinical and laboratory evaluation of periodically monitored Turkish children with IgG subclass deficiencies." <u>Asian Pacific Journal of Allergy &amp; Immunology</u> <b>27</b> (1): 43-48.	Effets des IgIV confondus avec d'autres traitements
Déficit en sous-classe IgG	Kim, J. H., et al. (2017). "Effects of Immunoglobulin Replacement on Asthma Exacerbation in Adult Asthmatics with IgG Subclass Deficiency." <u>Allergy, asthma &amp; immunology research</u> <b>9</b> (6): 526-533.	Hors sujet
Déficit en sous-classe IgG	Knutsen, A. P. (1989). "Patients with Igg subclass and/or selective antibody deficiency to polysaccharide antigens: initiation of a controlled clinical trial of intravenous immune globulin." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>84</b> (4 Pt 2): 640-645; discussion 645-647.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficit en sous-classe IgG	Lamari, F., et al. (2000). "Monitoring of two intravenous immunoglobulin. Preparations for immunoglobulin G subclasses and specific antibodies to bacterial surface antigens and relation with their levels in treated immunodeficient patients." <u>Journal of Pharmaceutical &amp; Biomedical Analysis</u> <b>22</b> (6): 1029-1036.	Comparateur inadéquat
Déficit en sous-classe IgG	Manfredi, G., et al. (2015). "Overcoming recurrent spontaneous abortions in women suffering from IgG subclass deficiency: high efficiency of low dose intravenous immunoglobulins treatment." <u>European Annals of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>47</b> (3): 91-94.	Hors sujet
Déficit en chaîne	Stanciu, A. E., et al. (2019). "Idiotype-specific intravenous	Devis inapproprié

Kappa	immunoglobulin for therapy of immunoglobulin kappa free light chain deficiency." <u>Human vaccines &amp; Immunotherapeutics</u> <b>15</b> (5): 1123-1125.	
Déficit en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig	Kashani, S., et al. (2015). "Clinical Characteristics of Adults With Chronic Rhinosinusitis and Specific Antibody Deficiency." <u>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</u> <b>3</b> (2): 236-242.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Déficit en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig	Schwartz, H. J., et al. (2006). "The response to intravenous immunoglobulin replacement therapy in patients with asthma with specific antibody deficiency." <u>Allergy &amp; Asthma Proceedings</u> <b>27</b> (1): 53-58.	Hors sujet
<b>Déficits immunitaires associés à une dérégulation immunitaire</b>		
Déficits immunitaires associés à une dérégulation immunitaire	Gupta, A. A., et al. (2009). "Experience with hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome at a single institution." <u>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</u> <b>31</b> (2): 81-84.	Devis inapproprié
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Lehmberg, K., et al. (2015). "Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies." <u>Haematologica</u> <b>100</b> (8): 997-1004.	Hors sujet
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Buyse, S., et al. (2010). "Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis." <u>Intensive Care Medicine</u> <b>36</b> (10): 1695-1702.	Hors sujet
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Hallahan, A. R., et al. (1999). "Haemophagocytic lymphohistiocytosis in children." <u>Journal of Paediatrics and Child Health</u> <b>35</b> (1): 55-59.	Devis inapproprié
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Hernandez-Jimenez, P., et al. (2016). "Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Analysis of 18 cases." <u>Medicina Clinica</u> <b>147</b> (11): 495-498	Devis inapproprié
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Larroche, C., et al. (2000). "[Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP]." <u>Annales de Medecine Interne</u> <b>151</b> (7): 533-539.	Hors sujet
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Morimoto, A., et al. (2016). "Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management." <u>Pediatrics International</u> <b>58</b> (9): 817-825.	Type de document inadéquat
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Oren, H., et al. (2003). "Successful Treatment of Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome with Intravenous Immunoglobulin." <u>Turkish Journal of Haematology</u> <b>20</b> (2): 95-99.	Devis inapproprié
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Rajajee, S., et al. (2014). "Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis; efficacy of intravenous immunoglobulin therapy." <u>Indian Journal of Pediatrics</u> <b>81</b> (12): 1337-1341.	Hors sujet
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Raju, S., et al. (2014). "Hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome in Dengue hemorrhagic fever." <u>Indian Journal of Pediatrics</u> <b>81</b> (12): 1381-1383.	Hors sujet
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Schram, A. M., et al. (2016). "Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A multicentre case series over	Hors sujet

	7 years." <a href="#">British Journal of Haematology</a> <b>172</b> (3): 412-419.	
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Stephan, J. L., et al. (2001). "Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients." <a href="#">Rheumatology</a> <b>40</b> (11): 1285-1292.	Hors sujet
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Tang, Y. M. and X. J. Xu (2011). "Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment." <a href="#">TheScientificWorldJournal</a> <b>11</b> : 697-708.	Type de document inadéquat
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Townsend, J. L., et al. (2015). "Histoplasmosis-Induced Hemophagocytic Syndrome: A Case Series and Review of the Literature." <a href="#">Open Forum Infectious Diseases</a> <b>2</b> (2): ofv055.	Devis inapproprié
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Tristano, A. G. (2008). "Macrophage activation syndrome: A frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases." <a href="#">Medical Science Monitor</a> <b>14</b> (3): RA27-RA36.	Type de document inadéquat
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Wohlfarth, P., et al. (2017). "Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis." <a href="#">Journal of Intensive Care Medicine</a> : 885066617711386.	Devis inapproprié
Syndrome lymphoprolifératif auto-immun	Oliveira, J. B., et al. (2010). "Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop." <a href="#">Blood</a> <b>116</b> (14): e35-40.	Hors sujet
Lymphohistiocytose hémophagocytaire associée à EBV (déficit en CD27)	Alkhaairy, O. K., et al. (2015). "Novel mutations in TNFRSF7/CD27: Clinical, immunologic, and genetic characterization of human CD27 deficiency." <a href="#">Journal of Allergy and Clinical Immunology</a> <b>136</b> (3): 703-712.e710.	Devis inapproprié
Lymphohistiocytose hémophagocytaire associée à EBV (déficit en SAP/SH2D1A)	Booth, C., et al. (2011). "X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: A multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease." <a href="#">Blood</a> <b>117</b> (1): 53-62.	Hors sujet
Syndrome lymphoprolifératif auto-immun	Gamez-Díaz, L., et al. (2016). "The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency." <a href="#">Journal of Allergy and Clinical Immunology</a> <b>137</b> (1): 223-230.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Syndrome lymphoprolifératif auto-immun	Kumakura, S. and Y. Murakawa (2014). "Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults." <a href="#">Arthritis &amp; Rheumatology</a> <b>66</b> (8): 2297-2307.	Devis inapproprié
Syndrome lymphoprolifératif auto-immun	Shamriz, O., et al. (2018). "Respiratory manifestations in LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) protein-deficient patients." <a href="#">European Journal of Pediatrics</a> <b>177</b> (8): 1163-1172.	Devis inapproprié
<b>Déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires, de leur fonction ou des deux</b>		
Neutropénie avec un déficit immunitaire combiné	Donadieu, J., et al. (2014). "Barth syndrome: Guidelines for diagnosis, follow-up and medical therapy. [French]." <a href="#">Revue d'Oncologie Hematologie Pédiatrique</a> <b>2</b> (3): 154-160.	Article complet introuvable
Déficit en GATA2	Pasquet, M., et al. (2016). "GATA mutations: Pleomorphic	Article complet introuvable

	clinical and biological entity. Guidelines for management of "gATA2 club". [French]." <u>Revue d'Oncologie Hematologie Pediatrique</u> <b>4</b> (1): 13-24.	
<b>Défauts dans l'immunité intrinsèque et innée</b>		
Syndrome de WHIM	Dotta, L., et al. (2019). "Long-Term Outcome of WHIM Syndrome in 18 Patients: High Risk of Lung Disease and HPV-Related Malignancies." <u>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</u> <b>7</b> (5): 1568-1577.	Devis inapproprié
<b>Maladies auto-inflammatoires</b>		
Maladies auto-inflammatoires	Ahmadinejad, Z., et al. (2014). "Periodic Fever: a review on clinical, management and guideline for Iranian patients - part I." <u>Iranian Journal of Pediatrics</u> <b>24</b> (1): 1-13.	Type de document inadéquat
Maladies auto-inflammatoires	Ahmadinejad, Z., et al. (2014). "Periodic Fever: A Review on Clinical, Management and Guideline for Iranian Patients - Part II." <u>Iranian Journal of Pediatrics</u> <b>24</b> (3): 229-240.	Type de document inadéquat
Maladies auto-inflammatoires	Piram, M., et al. (2011). "A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference." <u>Annals of the Rheumatic Diseases</u> <b>70</b> (2): 309-314.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Maladies auto-inflammatoires	Terreri, M. T., et al. (2016). "Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies - CAPS)." <u>Revista Brasileira de Reumatologia</u> <b>56</b> (1): 44-51.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Maladies auto-inflammatoires	Emmenegger, U., et al. (2002). "Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation." <u>Swiss Medical Weekly</u> <b>132</b> (17-18): 230-236.	Hors sujet
<b>Déficits du complément</b>		
Déficit du complément	Bork, K., et al. (2019). "Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: S1 Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioedeme, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), German Society for Otorhinolaryngology (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, DGHNO), German Society for Allergy and Clinical Immunology (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, DGAKI), German Society for Child and Adolescent Medicine (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ), German Dermatological Society (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DDG), German Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPA), German Association of ENT Surgeons (Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohren-Arzte, BVHNO), and the German HAE Patient Association (HAE-Vereinigung, Selbsthilfegruppe, HAE-SHG)." <u>Allergo Journal International</u> <b>28</b> (1): 16-29.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficit du complément	Bowen, T., et al. (2010). "2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema." <u>Allergy, Asthma, &amp; Clinical</u>	Pas de recommandation sur les IgIV/SC

	<u>Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>6</b> (1): 24.	
Déficit du complément	Caballero, T., et al. (2011). "Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations." <u>Journal of Investigational Allergology &amp; Clinical Immunology</u> <b>21</b> (6): 422-441; quiz 442-423.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficit du complément	Cicardi, M., et al. (2012). "Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group." <u>Allergy</u> <b>67</b> (2): 147-157.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficit du complément	Farkas, H., et al. (2017). "International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency." <u>Allergy</u> <b>72</b> (2): 300-313.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficit du complément	Frank, M. M., et al. (2016). "Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency." <u>Pediatrics</u> <b>138</b> (5): 11.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficit du complément	Giavina-Bianchi, P., et al. (2011). "Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema." <u>Clinics (Sao Paulo, Brazil)</u> <b>66</b> (9): 1627-1636.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficit du complément	Li, H. H., et al. (2012). "Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: Consensus report of an International Working Group." <u>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</u> <b>67</b> (2): 147-157.	Article complet introuvable
Déficit du complément	Longhurst, H. J., et al. (2010). "HAE international home therapy consensus document." <u>Allergy, Asthma, &amp; Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>6</b> (1): 22.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficit du complément	Longhurst, H. J., et al. (2015). "C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>180</b> (3): 475-483.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficit du complément	Anonymous (2015). "Erratum to C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom Consensus Document [Clinical & Experimental Immunology, 180, (2015) 475-483]." <u>Clinical and Experimental Immunology</u> <b>182</b> (3): 346-346.	Type de document inadéquat
Déficit du complément	Nilsson, B. and K. N. Ekdahl (2012). "Complement diagnostics: concepts, indications, and practical guidelines." <u>Clinical &amp; Developmental Immunology</u> <b>2012</b> : 962702.	Type de document inadéquat
Déficit du complément	Zuraw, B. L., et al. (2013). "US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency." <u>The Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology in Practice</u> <b>1</b> (5): 458-467	Pas de recommandation sur les IgIV/SC
Déficit du complément	Zuraw, B. L., et al. (2013). "A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>131</b> (6): 1491-1493.	Pas de recommandation sur les IgIV/SC

<b>Phénotype des déficits immunitaires primaires</b>		
Thymome avec hypogammaglobulinémie	Rivoisy, C., et al. (2016). "Thymic epithelial tumor-Associated Cytopenia: A 10-year observational study in France." <u>Journal of Thoracic Oncology</u> <b>11</b> (3): 391-399	Devis inapproprié
Thymome avec hypogammaglobulinémie	Shi, T. Y., et al. (2019). "Thymic epithelial tumor complicated by immunological abnormalities: Results from a single-center retrospective study in china." <u>Journal of Thoracic Disease</u> <b>11</b> (4): 1580-1588.	Devis inapproprié
Thymome avec hypogammaglobulinémie	Tarr, P. E., et al. (2001). "Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (good syndrome): Report of 5 cases and review of the literature." <u>Medicine</u> <b>80</b> (2): 123-133.	Devis inapproprié
Thymome avec hypogammaglobulinémie	Thongngarm, T., et al. (2018). "Features and outcomes of immunoglobulin therapy in patients with Good syndrome at Thailand's largest tertiary referral hospital." <u>Asian Pacific Journal of Allergy &amp; Immunology</u> <b>11</b> : 11.	Devis inapproprié
Thymome avec hypogammaglobulinémie	Zaman, M., et al. (2019). "Clinical and laboratory features of seventy-eight UK patients with Good's syndrome (thymoma and hypogammaglobulinaemia)." <u>Clinical and Experimental Immunology</u> <b>195</b> (1): 132-138.	Aucun résultat clinique d'intérêt
<b>Déficits immunitaires secondaires</b>		
Général	Agostini, C., et al. (2016). "Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency - an expert opinion." <u>Expert Review of Clinical Immunology</u> <b>12</b> (9): 921-926.	Type de document inadéquat
Général	Compagno, N., et al. (2014). "Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia." <u>Frontiers in Immunology</u> <b>5</b> : 626.	Type de document inadéquat
Général	Dhalla, F. and S. A. Misbah (2015). "Secondary antibody deficiencies." <u>Current Opinion in Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>15</b> (6): 505-513.	Type de document inadéquat
Général	Duraisingham, S. S., et al. (2014). "Secondary antibody deficiency." <u>Expert Review of Clinical Immunology</u> <b>10</b> (5): 583-591.	Effet des IgIV confondus entre différents déficits immunitaires secondaires
Général	Edgar, J. D. M., et al. (2018). "Prescribing Immunoglobulin Replacement Therapy for Patients with Non-classical and Secondary Antibody Deficiency: an Analysis of the Practice of Clinical Immunologists in the UK and Republic of Ireland." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>38</b> (2): 204-213.	Type de document inadéquat
Général	Jaffe, E. F., et al. (2001). "Secondary hypogammaglobulinemia." <u>Immunology and Allergy Clinics of North America</u> <b>21</b> (1): 141-163	Type de document inadéquat
Général	Kamani, N., et al. (1988). "Pediatric acquired immunodeficiency syndrome-related complex: Clinical and immunologic features." <u>Pediatric Infectious Disease Journal</u> <b>7</b> (6): 383-388.	Hors sujet
Général	Mouthon, L., et al. (2013). "Management of secondary immune deficiencies: what is the role of immunoglobulins?" <u>Current Opinion in Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>13 Suppl 2</b> : S56-67.	Type de document inadéquat
Général	Reiser, M., et al. (2017). "Management of patients with	Hors sujet

	malignancies and secondary immunodeficiencies treated with immunoglobulins in clinical practice: Long-term data of the SIGNS study." <u>European Journal of Haematology</u> <b>99</b> (2): 169-177.	
Général	Windegger, T. M., et al. (2017). "Subcutaneous Immunoglobulin Therapy for Hypogammaglobulinemia Secondary to Malignancy or Related Drug Therapy." <u>Transfusion Medicine Reviews</u> <b>31</b> (1): 45-50.	Type de document inadéquat
Général	Windegger, T. M., et al. (2019). "Cost-utility analysis comparing hospital-based intravenous immunoglobulin with home-based subcutaneous immunoglobulin in patients with secondary immunodeficiency." <u>Vox Sanguinis</u> <b>114</b> (3): 237-246.	Type de document inadéquat
Général	Yap, P. L. (1990). "Intravenous immunoglobulin for secondary immunodeficiency." <u>Blut</u> <b>60</b> (1): 8-14.	Type de document inadéquat
<b>iatrogène (médicamenteuse) hypogammaglobulinémie suite à un traitement</b>		
Rituximab	Ahmadi, F., et al. (2017). "Rituximab-Related Late-Onset Neutropenia in Kidney Transplant Recipients Treated for Antibody-Mediated Acute Rejection." <u>Experimental &amp; Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation</u> <b>15</b> (4): 414-419.	Hors sujet
Rituximab	Cabanillas, F., et al. (2006). "High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: A frequently unrecognized and easily treatable complication." <u>Annals of Oncology</u> <b>17</b> (9): 1424-1427.	Effet du rituximan confondu avec un traitement par chimiothérapie
Rituximab	Compagno, N., et al. (2014). "Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: a single-center experience in 61 patients." <u>Haematologica</u> <b>99</b> (6): 1101-1106.	Effet du rituximan confondu avec un autre traitement
Rituximab	de Souza, K. J., et al. (2018). "Infectious diseases and immunological markers associated with patients with non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab." <u>Immunopharmacology &amp; Immunotoxicology</u> <b>40</b> (1): 13-17.	Devis inapproprié
Rituximab	Gea-Banacloche, J. C. (2010). "Rituximab-associated infections." <u>Seminars in Hematology</u> <b>47</b> (2): 187-198.	Type de document inadéquat
Rituximab	Kado, R., et al. (2017). "Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy." <u>Current Opinion in Rheumatology</u> <b>29</b> (3): 228-233.	Type de document inadéquat
Rituximab	Kaplan, B., et al. (2014). "Rituximab and Immune Deficiency: Case Series and Review of the Literature." <u>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</u> <b>2</b> (5): 594-600.	Devis inapproprié
Rituximab	Lim, S., et al. (2008). "B-cell depletion for 2 years after autologous stem cell transplant for NHL induces prolonged hypogammaglobulinemia beyond the rituximab maintenance period." <u>Leukemia and Lymphoma</u> <b>49</b> (1): 152-153.	Type de document inadéquat
Rituximab	Makatsori, M., et al. (2014). "Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes." <u>Qim</u> <b>107</b> (10): 821-828.	Type de document inadéquat

Rituximab	Marco, H., et al. (2014). "The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease." <u>BMC Musculoskeletal Disorders</u> <b>15</b> : 178.	Effet des IgIV confondus avec d'autres conditions cliniques
Rituximab	Naciri Bennani, H., et al. (2018). "Rituximab and hypogammaglobulinemia in the setting of abo-incompatible kidney transplantation." <u>Journal of Nephropathology</u> <b>7</b> (3): 151-157.	Pas de comparateur
Rituximab	Olfat, M., et al. (2015). "Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus." <u>Lupus</u> <b>24</b> (9): 966-972.	Hors sujet
Rituximab	Rao, V. K., et al. (2009). "Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)." <u>Pediatric Blood &amp; Cancer</u> <b>52</b> (7): 847-852.	Devis inapproprié
Rituximab	Vo, A. A., et al. (2013). "Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab (Provisional abstract)." <u>Transplantation</u> <b>95</b> (6): 852-858.	Type de document inadéquat
Rituximab	Yared, J., et al. (2013). "Rituximab maintenance therapy until progression after rituximab and chemotherapy induction in patients with follicular lymphoma." <u>Clinical lymphoma, myeloma &amp; leukemia</u> <b>13</b> (3): 253-257.	Pas de comparateur
Autres anti-monoclonaux ciblant les lymphocytes B	Wijetilleka, S., et al. (2019). "Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: Systematic literature review." <u>Autoimmunity Reviews</u> <b>18</b> (5): 535-541.	Hors sujet
Agents antinéoplasiques	Fattet, S., et al. (2004). "Persistent human parvovirus B19 infection in children under maintenance chemotherapy for acute lymphocytic leukemia." <u>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</u> <b>26</b> (8): 497-503	Devis inapproprié
Agents antinéoplasiques	Jowik, K., et al. (2019). "Clinical use of polyvalent intravenous immunoglobulins during intensive polichemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Retrospective single-centre study." <u>Minerva Pediatrica</u> <b>28</b> : 28.	Type de document inadéquat
Agents antinéoplasiques	Van Winkle, P., et al. (2018). "Prevalence and Safety of Intravenous Immunoglobulin Administration During Maintenance Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission: A Health Maintenance Organization Perspective." <u>Permanente Journal</u> <b>22</b> (04): 09.	Pas de comparateur
Médicaments antiépileptiques	Bardana, E. J., et al. (1980). "Phenytoin-induced immunodeficiency." <u>Clinical Research</u> <b>28</b> (1): 76A.	Type de document inadéquat
Autres médicaments	Ozaras, N., et al. (2011). "Carbamazepine-induced hypogammaglobulinemia." <u>Seizure</u> .	Devis inapproprié
Autres médicaments	Vanoli, M. (1992). "Drug-induced immunodeficiencies." <u>Pharmacological Research</u> <b>26</b> (SUPPL. 2): 88-93.	Type de document inadéquat
<b>Anomalie du système lymphatique ou perte de protéine suffisamment importante pour entraîner une hypogammaglobulinémie</b>		
Chylothorax	Orange, J. S., et al. (2003). "Acute chylothorax in children: selective retention of memory T cells and natural killer cells." <u>Journal of Pediatrics</u> <b>143</b> (2): 243-249.	Aucun résultat clinique d'intérêt



Enthéropathie exsudative	Tarnok, A., et al. (2007). "Protein losing enteropathy after Fontan surgery - Clinical and diagnostical aspects." <u>Transfusion Medicine and Hemotherapy</u> <b>34</b> (3): 164-167.	Type de document inadéquat
Enthéropathie exsudative	Ye, Z., et al. (2019). "Phenotype and Genotype of a Cohort of Chinese Children with Early-Onset Protein-Losing Enteropathy." <u>Journal of Pediatrics</u> <b>208</b> : 38-42.e33.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Enthéropathie exsudative	Zaupper, L. B., et al. (2011). "Protein-losing enteropathy after the total cavopulmonary connection: impact of intravenous	Devis inapproprié
Syndrome néphrotique	Ingulli, E., et al. (1991). "Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children." <u>Journal of Pediatrics</u> <b>119</b> (5): 710-716.	Devis inapproprié
Syndrome néphrotique	Yokoyama, H., et al. (1999). "Strategies for treatment of adult nephrotic syndrome by cyclosporin A (cyclosporine)." <u>Clinical and Experimental Nephrology</u> <b>3</b> (SUPPL. 1): S40-S47.	Article complet non obtenu
Grand brûlé	Khajuria, A., et al. (2019). "Pediatric Toxic Shock Syndrome After a 7% Burn: A Case Study and Systematic Literature Review." <u>Annals of Plastic Surgery</u> <b>11</b> : 11.	Devis inapproprié
<b>Maladie gastro-intestinale chronique</b>		
Maladie gastro-intestinale chronique	Daum, S., et al. (2005). "Refractory coeliac disease." <u>Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology</u> <b>19</b> (3 SPEC. ISS.): 413-424.	Type de document inadéquat
<b>Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature</b>		
Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature	Baker, C. J., et al. (1990). "Role of intravenous immunoglobulin in prevention of late-onset infection in low-birth-weight neonates. The Neonatal IVIG Study Group." <u>Reviews of Infectious Diseases</u> <b>12 Suppl 4</b> : S463-468; discussion S468-469.	Type de document inadéquat
Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature	Ballou, M., et al. (1986). "Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: Concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections." <u>Pediatric Research</u> <b>20</b> (9): 899-904.	Type de document inadéquat
Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature	Bersani, I. and C. P. Speer (2012). "Nosocomial sepsis in neonatal intensive care: inevitable or preventable?" <u>Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie</u> <b>216</b> (4): 186-190.	Type de document inadéquat
Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature	Paul, V. (1995). "Immunoglobulin prophylaxis does not prevent nosocomial infections in very low birth weight neonates." <u>National Medical Journal of India</u> <b>8</b> (1): 24-25.	Résultats originaux présentés dans un autre article
Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature	Ricci, G., et al. (2011). "Evolution of hypogammaglobulinemia in premature and full-term infants." <u>International Journal of Immunopathology &amp; Pharmacology</u> <b>24</b> (3): 721-726.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature	Rondini, G., et al. (1991). "Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of infection in preterm infants." <u>Developmental Pharmacology &amp; Therapeutics</u> <b>17</b> (3-4): 144-149.	Type de document inadéquat
Chez les nouveau-	Shaw, C. K., et al. (2007). "Intravenous immunoglobulins and	Type de document inadéquat

nés prématurés avec un système immunitaire immature	haematopoietic growth factors in the prevention and treatment of neonatal sepsis: ground reality or glorified myths?" <u>International Journal of Clinical Practice</u> <b>61</b> (3): 482-487.	
Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature	Soll, R. F. (2013). "Calling Time on Intravenous Immunoglobulin for Preterm Infants?" <u>Cochrane Database of Systematic Reviews</u> (7).	Type de document inadéquat
Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature	Suri, M., et al. (2003). "Immunotherapy in the prophylaxis and treatment of neonatal sepsis." <u>Current Opinion in Pediatrics</u> <b>15</b> (2): 155-160	Type de document inadéquat
Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature	Wong, P. H. and K. M. White (2016). "Impact of Immunoglobulin Therapy in Pediatric Disease: a Review of Immune Mechanisms." <u>Clinical Reviews in Allergy &amp; Immunology</u> <b>51</b> (3): 303-314.	Type de document inadéquat
Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature	Yoder, M. C. and R. A. Polin (1986). "Immunotherapy of neonatal septicemia." <u>Pediatric Clinics of North America</u> <b>33</b> (3): 481-501.	Type de document inadéquat
Innocuité	Azizi, G., et al. (2016). "Managing patients with side effects and adverse events to immunoglobulin therapy." <u>Expert Review of Clinical Pharmacology</u> <b>9</b> (1): 91-102.	Type de document inadéquat
Innocuité	Bauhofer, A., et al. (2015). "Safety monitoring of the intravenous immunoglobulin preparation Intratect in primary and secondary immunodeficiencies: a prospective non-interventional study." <u>International Journal of Clinical Pharmacology &amp; Therapeutics</u> <b>53</b> (1): 21-31.	Innocuité des IgIV confondus à travers différentes pathologies
Innocuité	Baxley, A. and M. Akhtari (2011). "Hematologic toxicities associated with intravenous immunoglobulin therapy." <u>International Immunopharmacology</u> <b>11</b> (11): 1663-1667.	Type de document inadéquat
Innocuité	Cherin, P., et al. (2016). "Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence." <u>Autoimmunity Reviews</u> <b>15</b> (1): 71-81.	Type de document inadéquat
Innocuité	Debes, A., et al. (2007). "Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study." <u>Pharmacoepidemiology &amp; Drug Safety</u> <b>16</b> (9): 1038-1047.	Type de document inadéquat
Innocuité	Guo, Y., et al. (2018). "Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy." <u>Frontiers in Immunology</u> <b>9</b> : 1299.	Type de document inadéquat
Innocuité	Kaba, S., et al. (2017). "Immediate adverse reactions to intravenous immunoglobulin in children: a single center experience." <u>European Annals of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>49</b> (1): 11-14.	Hors Sujet
Innocuité	Marie, I., et al. (2017). "[Management of adverse effects related to human immunoglobulin therapy: Recommendations for clinical practice]." <u>Revue de Medecine Interne</u> <b>38</b> (5): 312-319.	Type de document inadéquat
Innocuité	Ramirez, E., et al. (2014). "Symptomatic thromboembolic	Aucun résultat clinique

	events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: Results from a retrospective cohort study." <u>Thrombosis Research</u> <b>133</b> (6): 1045-105	d'intérêt
Innocuité	Spadaro, G., et al. (2017). "Rapid infusions of human normal immunoglobulin 50g/l are safe and well tolerated in immunodeficiencies and immune thrombocytopenia." <u>International Immunopharmacology</u> <b>44</b> : 38-42.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Innocuité	Stiehm, E. R. (2013). "Adverse effects of human immunoglobulin therapy." <u>Transfusion Medicine Reviews</u> <b>27</b> (3): 171-178.	Type de document inadéquat
Innocuité	Aghamohammadi, A., et al. (2003). "Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in patients with antibody deficiency." <u>Iranian Journal of Allergy Asthma &amp; Immunology</u> <b>2</b> (3): 121-126.	Pas de comparateur
Innocuité	Aghamohammadi, A., et al. (2004). "Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency." <u>Annals of Allergy, Asthma, &amp; Immunology</u> <b>92</b> (1): 60-64.	Pas de comparateur
Innocuité	Ahsan, N. (1998). "Intravenous immunoglobulin induced-nephropathy: a complication of IVIG therapy." <u>Journal of Nephrology</u> <b>11</b> (3): 157-161.	Pas de comparateur
Innocuité	Alangari, A., et al. (2008). "Immediate adverse reactions of intravenous immunoglobulins." <u>Current Pediatric Research</u> <b>12</b> (1-2): 31-34.	Innocuité des IgIV confondue à travers différentes pathologies
Innocuité	Al-Wahadneh, A. M., et al. (2000). "Adverse reactions of intravenous immunoglobulin." <u>Saudi Medical Journal</u> <b>21</b> (10): 953-956.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Innocuité	Ameratunga, R., et al. (2004). "Increased risk of adverse events when changing intravenous immunoglobulin preparations." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>136</b> (1): 111-113.	Devis inapproprié
Innocuité	Ameratunga, R., et al. (2016). "The case for a national service for primary immune deficiency disorders in New Zealand." <u>New Zealand Medical Journal</u> <b>129</b> (1436): 75-90.	Type de document inadéquat
Innocuité	Anonymous (2011). "Take patient risk factors and convenience into account when selecting an intravenous immunoglobulin product." <u>Drugs and Therapy Perspectives</u> <b>27</b> (1): 23-26.	Type de document inadéquat
Innocuité	Ashida, E. R. and A. Saxon (1986). "Home intravenous immunoglobulin therapy by self-administration." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>6</b> (4): 306-309.	Devis inapproprié
Innocuité	Azizi, G., et al. (2016). "Managing patients with side effects and adverse events to immunoglobulin therapy." <u>Expert Review of Clinical Pharmacology</u> <b>9</b> (1): 91-102.	Hors sujet
Innocuité	Ballow, M. (2007). "Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events." <u>Immunologic Research</u> <b>38</b> (1-3): 122-132.	Type de document inadéquat
Innocuité	Bauhofer, A., et al. (2015). "Safety monitoring of the intravenous immunoglobulin preparation Intratect in primary and secondary immunodeficiencies: a prospective non-	Innocuité des IgIV confondue à travers différentes pathologies

	interventional study." <u>International Journal of Clinical Pharmacology &amp; Therapeutics</u> <b>53</b> (1): 21-31.	
Innocuité	Baxley, A. and M. Akhtari (2011). "Hematologic toxicities associated with intravenous immunoglobulin therapy." <u>International Immunopharmacology</u> <b>11</b> (11): 1663-1667.	Hors sujet
Innocuité	Berger, M. (2013). "Adverse effects of IgG therapy." <u>The Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology in Practice</u> <b>1</b> (6): 558-566.	Type de document inadéquat
Innocuité	Branch, D. R. (2019). "Serologic problems associated with administration of intravenous immune globulin (IVIg)." <u>Immunohematology</u> <b>35</b> (1): 13-15.	Type de document inadéquat
Innocuité	Brennan, V. M., et al. (1995). "Surveillance of adverse reactions in patients self-infusing intravenous immunoglobulin at home." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>15</b> (2): 116-119.	Pas de comparateur
Innocuité	Brennan, V. M., et al. (2003). "Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>133</b> (2): 247-251.	Pas de comparateur
Innocuité	Bresee, J. S., et al. (1996). "Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin. A cohort study." <u>JAMA</u> <b>276</b> (19): 1563-1567.	Hors sujet
Innocuité	Carbone, J. (2007). "Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin." <u>Current Drug Safety</u> <b>2</b> (1): 9-18.	Type de document inadéquat
Innocuité	Caress, J. B., et al. (2010). "Safety of intravenous immunoglobulin treatment." <u>Expert Opinion on Drug Safety</u> <b>9</b> (6): 971-979.	Type de document inadéquat
Innocuité	Centers for Disease Control Prevention (1999). "Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy--United States, 1985-1998." <u>MMWR - Morbidity &amp; Mortality Weekly Report</u> <b>48</b> (24): 518-521.	Type de document inadéquat
Innocuité	Cherin, P., et al. (2016). "Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence." <u>Autoimmunity Reviews</u> <b>15</b> (1): 71-81.	Hors sujet
Innocuité	Dashti-Khavidaki, S., et al. (2009). "Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin; a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases." <u>Journal of Investigational Allergology &amp; Clinical Immunology</u> <b>19</b> (2): 139-145.	Pas de comparateur
Innocuité	Day, N. K., et al. (1984). "Adverse reactions in selected patients following intravenous infusions of gamma globulin." <u>American Journal of Medicine</u> <b>76</b> (3 A): 25-32.	Type de document inadéquat
Innocuité	de Albuquerque Campos, R., et al. (2000). "IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and association with severe adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>20</b> (1): 77-82.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Innocuité	Eijkhout, H. W., et al. (2003). "Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe	Pas de comparateur

	adverse reactions to previous immunoglobulin therapy." <u>Netherlands Journal of Medicine</u> <b>61</b> (6): 213-217.	
Innocuité	Farrugia, A. and I. Quinti (2014). "Manufacture of immunoglobulin products for patients with primary antibody deficiencies - the effect of processing conditions on product safety and efficacy." <u>Frontiers in Immunology</u> <b>5 (DEC) (no pagination)</b> (665).	Type de document inadéquat
Innocuité	Feldmeyer, L., et al. (2010). "Not all intravenous immunoglobulin preparations are equally well tolerated." <u>Acta Dermato-Venereologica</u> <b>90</b> (5): 494-497.	Comparateur inadéquat
Innocuité	Ferreira, A., et al. (1989). "Follow-up of anti-IgA antibodies in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin." <u>Vox Sanguinis</u> <b>56</b> (4): 218-222.	Hors sujet
Innocuité	Ferreira, A., et al. (1988). "Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin." <u>Clinical Immunology and Immunopathology</u> <b>47</b> (2): 199-207.	Devis inapproprié
Innocuité	Frenzel, W., et al. (2016). "Tolerability and safety of Octagam (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials." <u>International Journal of Clinical Pharmacology &amp; Therapeutics</u> <b>54</b> (11): 847-855.	Pas de comparateur
Innocuité	Gelfand, E. W., et al. (2006). "Safety and tolerability of increased rate of infusion of intravenous immunoglobulin G, 10% in antibody-deficient patients." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>26</b> (3): 284-290.	Pas de comparateur
Innocuité	Germishuizen, W. A., et al. (2014). "Quantifying the thrombogenic potential of human plasma-derived immunoglobulin products." <u>Biologicals</u> <b>42</b> (5): 260-270.	Type de document inadéquat
Innocuité	Gislason, D., et al. (1978). "Intravenous gamma globulin infusions in patients with hypo gamma globulinemia. Prevention of adverse reactions with corticosteroids." <u>Vox Sanguinis</u> <b>34</b> (3): 143-148.	Devis inapproprié
Innocuité	Guo, Y., et al. (2018). "Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy." <u>Frontiers in Immunology</u> <b>9</b> : 1299.	Type de document inadéquat
Innocuité	Hellstern, P. (1994). "Clinical experience with the viral safety of immunoglobulins." <u>Blood Coagulation &amp; Fibrinolysis</u> <b>5 Suppl 3</b> : S31-34; discussion S35.	Type de document inadéquat
Innocuité	Imbach, P., et al. (1991). "Safety of intravenous immunoglobulin preparations: a prospective multicenter study to exclude the risk of non-A, non-B hepatitis." <u>Vox Sanguinis</u> <b>61</b> (4): 240-243.	Hors sujet
Innocuité	Kaba, S., et al. (2017). "Immediate adverse reactions to intravenous immunoglobulin in children: a single center experience." <u>European Annals of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>49</b> (1): 11-14.	Innocuité des IglV confondue à travers différentes pathologies
Innocuité	Kallenberg, C. G. (2007). "A 10% ready-to-use intravenous human immunoglobulin offers potential economic advantages over a lyophilized product in the treatment of primary immunodeficiency." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>150</b> (3): 437-441.	Pas de comparateur

Innocuité	Katz, U. and Y. Shoenfeld (2005). "Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications." <u>Lupus</u> <b>14</b> (10): 802-808.	Type de document inadéquat
Innocuité	Katz, U., et al. (2007). "Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy." <u>Autoimmunity Reviews</u> <b>6</b> (4): 257-259.	Type de document inadéquat
Innocuité	Khan, S., et al. (2011). "Administering intravenous immunoglobulin during infection is associated with infusion reactions in selected patients." <u>Irish Journal of Medical Science</u> <b>180</b> (1): 125-128.	Devis inapproprié
Innocuité	Kobayashi, R. H., et al. (1990). "Home self-administration of intravenous immunoglobulin therapy in children." <u>Pediatrics</u> <b>85</b> (5): 705-709.	Pas de comparateur
Innocuité	Krivan, G., et al. (2015). "An open, prospective trial investigating the pharmacokinetics and safety, and the tolerability of escalating infusion rates of a 10% human normal immunoglobulin for intravenous infusion (IVIg), BT090, in patients with primary immunodeficiency disease." <u>Vox Sanguinis</u> <b>109</b> (3): 248-256.	Pas de comparateur
Innocuité	Leen, C. L., et al. (1988). "Tolerance of Scottish National Blood Transfusion Service intravenous immunoglobulin in patients with primary hypogammaglobulinaemia: report of 1235 infusions." <u>Scottish Medical Journal</u> <b>33</b> (4): 303-306.	Pas de comparateur
Innocuité	Malbran, A., et al. (2013). "Adverse events in 1395 infusions with different intravenous gammaglobulin products." <u>Medicina (Argentina)</u> <b>73</b> (5): 433-437	Pas de comparateur
Innocuité	Marie, I., et al. (2017). "[Management of adverse effects related to human immunoglobulin therapy: Recommendations for clinical practice]." <u>Revue de Medecine Interne</u> <b>38</b> (5): 312-319.	Type de document inadéquat
Innocuité	Matsumoto, S., et al. (1981). "Clinical trials of sulfonated immunoglobulin preparation for intravenous administration. II. Adverse reactions." <u>European Journal of Pediatrics</u> <b>136</b> (2): 167-171.	Pas de comparateur
Innocuité	Misbah, S. A. and H. M. Chapel (1993). "Adverse effects of intravenous immunoglobulin." <u>Drug Safety</u> <b>9</b> (4): 254-262.	Type de document inadéquat
Innocuité	Mohammadzadeh, I. (2011). "Intravenous immunoglobulin and its complications." <u>Journal of Babol University of Medical Sciences</u> <b>13</b> (3): 80-89.	Langue inadéquate
Innocuité	Ochs, H. D., et al. (1980). "Safety and patient acceptability of intravenous immune globulin in 10% maltose." <u>Lancet</u> <b>2</b> (8205): 1158-1159.	Pas de comparateur
Innocuité	Palabrica, F. R., et al. (2013). "Adverse events of intravenous immunoglobulin infusions: a ten-year retrospective study." <u>Asia Pacific Allergy</u> <b>3</b> (4): 249-256	Pas de comparateur
Innocuité	Pautard, B., et al. (2003). "[Intravenous immunoglobulin (Endobulin) clinical tolerance: prospective therapeutic follow-up of 142 adults and children]." <u>Revue de Medecine Interne</u> <b>24</b> (8): 505-513.	Pas de comparateur
Innocuité	Piguet, D., et al. (2008). "Redimune NF Liquid, a ready-to-use, high-concentration intravenous immunoglobulin therapy	Pas de comparateur

	preparation, is safe and typically well tolerated in the routine clinical management of a broad range of conditions." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>152</b> (1): 45-49.	
Innocuité	Pirofsky, B. (1986). "Safety and toxicity of a new serum immunoglobulin G intravenous preparation, IGIV pH 4.25." <u>Reviews of Infectious Diseases</u> <b>8 Suppl 4</b> : S457-463.	Pas de comparateur
Innocuité	Pulvirenti, F., et al. (2016). "Immunoglobulin-induced hemolysis, splenomegaly and inflammation in patients with antibody deficiencies." <u>Expert Review of Clinical Immunology</u> <b>12</b> (7): 725-731.	Type de document inadéquat
Innocuité	Quinti, I., et al. (2002). "European surveillance of immunoglobulin safety--results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries." <u>Clinical Immunology</u> <b>104</b> (3): 231-236.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Innocuité	Quinti, I., et al. (2015). "Hemolysis in patients with antibody deficiencies on immunoglobulin replacement treatment." <u>Transfusion</u> <b>55</b> (5): 1067-1074.	Hors sujet
Innocuité	Ramirez, E., et al. (2014). "Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: Results from a retrospective cohort study." <u>Thrombosis Research</u> <b>133</b> (6): 1045-1051.	Hors sujet
Innocuité	Razvi, S., et al. (2001). "Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency." <u>Clinical Immunology</u> <b>101</b> (3): 284-288.	Hors sujet
Innocuité	Roberton, D. M. and C. S. Hosking (1988). "Use of methylprednisolone as prophylaxis for immediate adverse infusion reactions in hypogammaglobulinaemic patients receiving intravenous immunoglobulin: a controlled trial." <u>Australian Paediatric Journal</u> <b>24</b> (3): 174-177.	Hors sujet
Innocuité	Roohi, A., et al. (2001). "Association between Anti-IgA antibody and development of adverse reactions in immunodeficient patients under immunoglobulin therapy." <u>Iranian Journal of Medical Sciences</u> <b>26</b> (3-4): 90-94.	Hors sujet
Innocuité	Rousell, R. H., et al. (1988). "Non-A non-B hepatitis and the safety of intravenous immune globulin, pH 4.2: A retrospective survey. Preliminary communication." <u>Vox Sanguinis</u> <b>54</b> (1): 6-13.	Pas de comparateur
Innocuité	Rousell, R. H. (1988). "Clinical safety of intravenous immune globulin and freedom from transmission of viral disease." <u>Journal of Hospital Infection</u> <b>12 Suppl D</b> : 17-27.	Hors sujet
Innocuité	Rousell, R. H., et al. (1991). "Prospective study on the hepatitis safety of intravenous immunoglobulin, pH 4.25." <u>Vox Sanguinis</u> <b>60</b> (2): 65-68.	Hors sujet
Innocuité	Salama, A., et al. (2014). "Long-Term Treatment and Transfusion of Normal Blood Components Following Tolerance Induction in Patients with Anti-IgA Anaphylactic Reactions." <u>Transfusion Medicine &amp; Hemotherapy</u> <b>41</b> (5): 381-387.	Hors sujet
Innocuité	Schwartz, S. A. (2000). "Intravenous immunoglobulin	Type de document inadéquat

	treatment of immunodeficiency disorders." <u>Pediatric Clinics of North America</u> <b>47</b> (6): 1355-1369.	
Innocuité	Sherer, Y., et al. (2001). "Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases." <u>Pharmacology</u> <b>62</b> (3): 133-137.	Hors sujet
Innocuité	Singh-Grewal, D., et al. (2006). "A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions." <u>Archives of Disease in Childhood</u> <b>91</b> (8): 651-654.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Innocuité	Sleasman, J. W., et al. (2010). "Tolerability of a new 10% liquid immunoglobulin for intravenous use, Priviligen, at different infusion rates." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>30</b> (3): 442-448.	Hors sujet
Innocuité	Stein, M. R. (2010). "The new generation of liquid intravenous immunoglobulin formulations in patient care: a comparison of intravenous immunoglobulins." <u>Postgraduate Medicine</u> <b>122</b> (5): 176-184.	Hors sujet
Innocuité	Stiehm, E. R. (2013). "Adverse effects of human immunoglobulin therapy." <u>Transfusion Medicine Reviews</u> <b>27</b> (3): 171-178.	Type de document inadéquat
Innocuité	Struff, W. G., et al. (2005). "Safety monitoring of a polyvalent immunoglobulin preparation: documentation of 15,548 administrations." <u>International Journal of Clinical Pharmacology &amp; Therapeutics</u> <b>43</b> (9): 420-428.	Hors sujet
Innocuité	Sun, A., et al. (2013). "Improving patient tolerability in immunoglobulin treatment: Focus on stabilizer effects." <u>Expert Review of Clinical Immunology</u> <b>9</b> (6): 577-587.	Type de document inadéquat
Innocuité	Taliani, G., et al. (1995). "Hepatitis C virus infection in hypogammaglobulinemic patients receiving long-term replacement therapy with intravenous immunoglobulin." <u>Transfusion</u> <b>35</b> (2): 103-107.	Hors sujet
Innocuité	Tcheurekdjian, H., et al. (2006). "Intrafusion and postinfusion adverse events related to intravenous immunoglobulin therapy in immunodeficiency states." <u>Allergy &amp; Asthma Proceedings</u> <b>27</b> (6): 532-536	Pas de comparateur
Innocuité	Torabi Sagvand, B., et al. (2015). "IgG anti-IgA antibodies in paediatric antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin." <u>Allergologia et Immunopathologia</u> <b>43</b> (4): 403-408.	Hors sujet
Innocuité	Van Der Heijden, J., et al. (2013). "A novel splice variant of FcγRIIIa: A risk factor for anaphylaxis in patients with hypogammaglobulinemia." <u>Journal of Allergy and Clinical Immunology</u> <b>131</b> (5): 1408-1416e1405.	Hors sujet
Innocuité	Wasserman, R. L., et al. (2010). "Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>161</b> (3): 518-526.	Pas de comparateur
Innocuité	Williams, S. J. and S. Gupta (2017). "Anaphylaxis to IVIG." <u>Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis</u> <b>65</b> (1):	Type de document inadéquat



	11-19.	
Innocuité	Yap, P. L. and D. B. McClelland (1986). "An evaluation of the safety of three intravenous immunoglobulin preparations in patients with primary hypogammaglobulinaemia." <u>Journal of Infection</u> <b>12</b> (1): 5-10.	Type de document inadéquat
Innocuité	Yu, H. and S. G. Sandler (2003). "IgA anaphylactic transfusion reactions." <u>Transfusion Medicine and Hemotherapy</u> <b>30</b> (5): 214-220.	Type de document inadéquat
Innocuité	Ziegner, U. H., et al. (2002). "Progressive neurodegeneration in patients with primary immunodeficiency disease on IVIG treatment." <u>Clinical Immunology</u> <b>102</b> (1): 19-24.	Devis inapproprié
IgSC vs IgIV	Gerth, W. C., et al. (2014). "Implications to payers of switch from hospital-based intravenous immunoglobulin to home-based subcutaneous immunoglobulin therapy in patients with primary and secondary immunodeficiencies in Canada." <u>Allergy, Asthma, &amp; Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>10</b> (1): 23.	Type de document inadéquat
IgSC vs IgIV	Berger, M. (2011). "Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose." <u>Current Opinion in Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>11</b> (6): 532-538.	Type de document inadéquat
IgSC vs IgIV	Bichuetti-Silva, D. C., et al. (2014). "Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions." <u>International Immunopharmacology</u> <b>23</b> (2): 442-446.	Pas de comparateur
IgSC vs IgIV	Bonilla, F. A. (2016). "Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy." <u>Allergy &amp; Asthma Proceedings</u> <b>37</b> (6): 426-431.	Type de document inadéquat
IgSC vs IgIV	Canessa, C., et al. (2017). "Shift from intravenous or 16% subcutaneous replacement therapy to 20% subcutaneous immunoglobulin in patients with primary antibody deficiencies." <u>International Journal of Immunopathology &amp; Pharmacology</u> <b>30</b> (1): 73-82.	Comparateur inadéquat
IgSC vs IgIV	Dash, C., et al. (2015). "Experience with Subgam, a Subcutaneously Administered Human Normal Immunoglobulin (ClinicalTrials.gov--NCT02247141)." <u>PLoS ONE [Electronic Resource]</u> <b>10</b> (7): e0131565.	Comparateur inadéquat
IgSC vs IgIV	Fu, L. W., et al. (2018). "Home-based subcutaneous immunoglobulin therapy vs hospital-based intravenous immunoglobulin therapy: A prospective economic analysis." <u>Annals of Allergy, Asthma, &amp; Immunology</u> <b>120</b> (2): 195-199.	Hors sujet
IgSC vs IgIV	Gardulf, A., et al. (2006). "Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies--a prospective, multi-national study	Comparateur inadéquat
IgSC vs IgIV	Gardulf, A., et al. (1991). "Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion." <u>Lancet</u> <b>338</b> (8760): 162-	Comparateur inadéquat

	166	
IgSC vs IgIV	Gerth, W. C., et al. (2014). "Implications to payers of switch from hospital-based intravenous immunoglobulin to home-based subcutaneous immunoglobulin therapy in patients with primary and secondary immunodeficiencies in Canada." <u>Allergy, Asthma, &amp; Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>10</b> (1): 23.	Hors sujet
IgSC vs IgIV	Ho, C., et al. (2008). "Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: systematic review and economic evaluation (Structured abstract)." <u>Health Technology Assessment Database</u> (4).	Article complet introuvable
IgSC vs IgIV	Jolles, S., et al. (2011). "Efficacy and safety of Hizentra() in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy." <u>Clinical Immunology</u> <b>141</b> (1): 90-102	Comparateur inadéquat
IgSC vs IgIV	Kobayashi, R. H., et al. (2019). "Clinical efficiency, safety and tolerability of a new subcutaneous immunoglobulin 16.5% (octanorm cutaqui<sup></sup> in the treatment of patients with primary immunodeficiencies." <u>Frontiers in Immunology</u> <b>10 (FEB) (no pagination)</b> (40).	Aucun résultat clinique d'intérêt
IgSC vs IgIV	Martin, A., et al. (2013). "Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency." <u>Transfusion Medicine</u> <b>23</b> (1): 55-60.	Hors sujet
IgSC vs IgIV	Ortega-Lopez, M. C., et al. (2018). "Efficacy, safety and quality of life in patients receiving subcutaneous IgG treatment: experience in Bogota, Colombia." <u>Immunotherapy</u> <b>10</b> (10): 861-869.	Effets des Ig confondus à travers différentes pathologies
IgSC vs IgIV	Reid, B. and L. Pires (2014). "Home gammaglobulin therapy: A patient survey of intravenous and subcutaneous options in Canada." <u>LymphoSign Journal</u> <b>1</b> (1): 27-37.	Aucun résultat clinique d'intérêt
IgSC vs IgIV	Scheuerlein, P., et al. (2018). "Is It Safe to Switch From Intravenous Immunoglobulin to Subcutaneous Immunoglobulin in Patients With Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Thrombocytopenia?" <u>Frontiers in Immunology</u> <b>9</b> : 1656.	Aucun résultat clinique d'intérêt
IgSC vs IgIV	Wasserman, R. L., et al. (2011). "Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>31</b> (3): 323-331.	Comparateur inadéquat
IgSC	Abrahamsen, T. G., et al. (1996). "Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies." <u>Pediatrics</u> <b>98</b> (6 Pt 1): 1127-1131.	Pas de comparateur
IgSC	Anonymous (2017). "Another subcutaneous immune globulin (Cuvitru) for primary immunodeficiency." <u>Medical Letter on</u>	Type de document inadéquat

	<u>Drugs &amp; Therapeutics</u> <b>59</b> (1521): e88-e89.	
IgSC	Biennu, B., et al. (2018). "Rapid Push vs Pump-Infused Subcutaneous Immunoglobulin Treatment: a Randomized Crossover Study of Quality of Life in Primary Immunodeficiency Patients." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>38</b> (4): 503-512.	Hors sujet
IgSC	Borte, M., et al. (2011). "Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>164</b> (3): 357-364.	Aucun résultat clinique d'intérêt
IgSC	Borte, M., et al. (2017). "Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>187</b> (1): 146-159.	Comparateur inadéquat
IgSC	Borte, M., et al. (2011). "Efficacy and safety of hizentra, a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>31</b> (5): 752-761.	Comparateur inadéquat
IgSC	Borte, M., et al. (2011). "Efficacy and safety of subcutaneous vivaglobin replacement therapy in previously untreated patients with primary immunodeficiency: a prospective, multicenter study." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>31</b> (6): 952-961.	Aucun résultat clinique d'intérêt
IgSC	Cozon, G. J. N., et al. (2018). "In-depth interviews of patients with primary immunodeficiency who have experienced pump and rapid push subcutaneous infusions of immunoglobulins reveal new insights on their preference and expectations." <u>Patient preference &amp; adherence</u> <b>12</b> : 423-429.	Hors sujet
IgSC	Danieli, M. G., et al. (2016). "Self-administered hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy in complicated primary antibody deficiencies." <u>Immunotherapy</u> <b>8</b> (9): 995-1002.	Devis inapproprié
IgSC	Duff, C., et al. (2013). "Importance of ancillary supplies for subcutaneous immunoglobulin infusion: Management of the local infusion site." <u>Journal of Infusion Nursing</u> <b>36</b> (6): 384-390	Type de document inadéquat
IgSC	Empson, M. B., et al. (2012). "Efficacy, safety and pharmacokinetics of a novel subcutaneous immunoglobulin, Evogam, in primary immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>32</b> (5): 897-906.	Aucun résultat clinique d'intérêt
IgSC	Fadeyi, M. and T. Tran (2013). "Calculating the dose of subcutaneous immunoglobulin for primary immunodeficiency disease in patients switched from intravenous to subcutaneous immunoglobulin without the use of a dose-adjustment coefficient." <u>P and I</u> <b>38</b> (12): 768-770.	Devis inapproprié
IgSC	Fasth, A. and J. Nystrom (2008). "Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with	Hors sujet

	subcutaneous human immunoglobulin." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>28</b> (4): 370-378.	
IgSC	Gardulf, A. (2007). "Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route." <u>Biodrugs</u> <b>21</b> (2): 105-116	Type de document inadéquat
IgSC	Gardulf, A., et al. (1995). "Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs." <u>Lancet</u> <b>345</b> (8946): 365-369.	Hors sujet
IgSC	Gardulf, A., et al. (2001). "Rapid subcutaneous IgG replacement therapy at home for pregnant immunodeficient women." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>21</b> (2): 150-154.	Pas de comparateur
IgSC	Gardulf, A., et al. (1993). "Safety of rapid subcutaneous gammaglobulin infusions in patients with primary antibody deficiency." <u>Immunodeficiency</u> <b>4</b> (1-4): 81-84.	Pas de comparateur
IgSC	Gardulf, A., et al. (2008). "Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy." <u>Clinical Immunology</u> <b>126</b> (1): 81-88.	Hors sujet
IgSC	Gaspar, J., et al. (1998). "Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion." <u>Archives of Disease in Childhood</u> <b>79</b> (1): 48-51.	Aucun résultat clinique d'intérêt
IgSC	Gelbmann, N., et al. (2019). "Octanorm [cutaquin], a new immunoglobulin (human) subcutaneous 16.5% solution for injection (165mg/mL) - Biochemical characterization, pathogen safety, and stability." <u>Biologicals</u> <b>01</b> : 01.	Type de document inadéquat
IgSC	Gustafson, R., et al. (2008). "Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>152</b> (2): 274-279.	Hors sujet
IgSC	Haddad, E., et al. (2012). "Home therapy with subcutaneous immunoglobulins for patients with primary immunodeficiency diseases." <u>Transfusion &amp; Apheresis Science</u> <b>46</b> (3): 315-321.	Type de document inadéquat
IgSC	Haddad, E., et al. (2012). "Higher doses of subcutaneous IgG reduce resource utilization in patients with primary immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>32</b> (2): 281-289.	Hors sujet
IgSC	Hagan, J. B., et al. (2010). "Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>30</b> (5): 734-745.	Pas de comparateur
IgSC	Hansen, S., et al. (2002). "Express subcutaneous IgG infusions: Decreased time of delivery with maintained safety." <u>Clinical Immunology</u> <b>104</b> (3): 237-241.	Pas de comparateur
IgSC	Heimall, J., et al. (2016). "Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Subcutaneous Immune Globulin Injection (Human), 10 % Caprylate/Chromatography Purified (GAMUNEX-C) in Pediatric Patients with Primary	Pas de comparateur

	Immunodeficiency Disease." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>36</b> (6): 600-609.	
IgSC	Helbert, M. and A. Farragher (2007). "Subcutaneous immunoglobulin for patients with antibody deficiency." <u>British Journal of Hospital Medicine</u> <b>68</b> (4): 206-210.	Type de document inadéquat
IgSC	Hoffmann, F., et al. (2010). "Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency." <u>European Journal of Medical Research</u> <b>15</b> (6): 238-245.	Effets des IgIV confondus entre différentes pathologies
IgSC	Igarashi, A., et al. (2014). "Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency." <u>Clinical Therapeutics</u> <b>36</b> (11): 1616-1624.	Hors sujet
IgSC	Jolles, S., et al. (2014). "Long-term efficacy, safety, and tolerability of Hizentra for treatment of primary immunodeficiency disease." <u>Clinical Immunology</u> <b>150</b> (2): 161-169.	Pas de comparateur
IgSC	Jolles, S., et al. (2018). "Long-Term Efficacy and Safety of Hizentra in Patients with Primary Immunodeficiency in Japan, Europe, and the United States: a Review of 7 Phase 3 Trials." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>38</b> (8): 864-875.	Compéateur inadéquat
IgSC	Jolles, S. and J. W. Sleasman (2011). "Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with Hizentra, the first 20% SCIG preparation: a practical approach." <u>Advances in Therapy</u> <b>28</b> (7): 521-533.	Type de document inadéquat
IgSC	Jolles, S., et al. (2011). "New Frontiers in Subcutaneous Immunoglobulin Treatment." <u>Biologics in Therapy</u> <b>1</b> : 3.	Type de document inadéquat
IgSC	Jones, C. A., et al. (2012). "Patients with primary immunodeficiency receiving subcutaneous immune globulin Hizentra maintain health-related quality of life and treatment satisfaction in a multicentre extension study of efficacy, tolerability and safety." <u>Journal of Pharmaceutical Health Services Research</u> <b>3</b> (1): 41-47.	Hors sujet
IgSC	Karakoc Aydiner, E., et al. (2016). "Use of subcutaneous immunoglobulin in primary immune deficiencies." <u>Turk Pediatri Arsivi</u> <b>51</b> (1): 8-14.	Langue inadéquate
IgSC	Kobrynski, L. (2012). "Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases." <u>Biologics</u> <b>6</b> : 277-287.	Type de document inadéquat
IgSC	Koterba, A. P. and M. R. Stein (2014). "Initiation of immunoglobulin therapy by subcutaneous administration in immunodeficiency patients naive to replacement therapy." <u>Allergy, Asthma and Clinical Immunology</u> <b>10</b> (1) (no pagination)(63)	Devis inapproprié
IgSC	McCormack, P. L. (2012). "Immune globulin subcutaneous (human) 20%: in primary immunodeficiency disorders." <u>Drugs</u> <b>72</b> (8): 1087-1097.	Type de document inadéquat
IgSC	Melamed, I., et al. (2012). "Subcutaneous immunoglobulins: product characteristics and their role in primary immunodeficiency disease." <u>International Reviews of</u>	Type de document inadéquat

	<u>Immunology</u> <b>31</b> (6): 451-461.	
IgSC	Misbah, S., et al. (2009). "Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>158 Suppl 1</b> : 51-59	Type de document inadéquat
IgSC	Moore, M. L. and J. M. Quinn (2008). "Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century." <u>Annals of Allergy, Asthma, &amp; Immunology</u> <b>101</b> (2): 114-121; quiz 122-113, 178.	Article complet introuvable
IgSC	Niebur, H. B., et al. (2015). "Efficacy and tolerability of 16% subcutaneous immunoglobulin compared with 20% subcutaneous immunoglobulin in primary antibody deficiency." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>181</b> (3): 441-450.	Comparateur inadéquat
IgSC	Ochs, H. D., et al. (2006). "Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>26</b> (3): 265-273.	Aucun résultat clinique d'intérêt
IgSC	Orange, J. S., et al. (2012). "Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>169</b> (2): 172-181.	Comparateur inadéquat
IgSC	Paris, K., et al. (2019). "Tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20%, Ig20Gly, in pediatric patients with primary immunodeficiencies." <u>Immunotherapy</u> <b>11</b> (5): 397-406.	Pas de comparateur
IgSC	Patel, N. C., et al. (2015). "Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy with Hizentra is Safe and Effective in Children Less Than 5 Years of Age." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>35</b> (6): 558-565.	Comparateur inadéquat
IgSC	Petersson, C., et al. (2018). ""Experiences of the burden of treatment"-Patient reports of facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in adults with immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Nursing</u> <b>27</b> (23-24): 4270-4278.	Hors sujet
IgSC	Plard, C., et al. (2008). "Outpatient dispensation of subcutaneous immunoglobulins: Who is concerned? What is the follow-up?. [French]." <u>Journal de Pharmacie Clinique</u> <b>27</b> (1): 47-52.	Comparateur inadéquat
IgSC	Ponsford, M., et al. (2015). "Facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIg) therapy--practical considerations." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>182</b> (3): 302-313.	Comparateur inadéquat
IgSC	Remvig, L., et al. (1991). "Prophylactic effect of self-administered pump-driven subcutaneous IgG infusion in patients with antibody deficiency: a triple-blind cross-over study comparing P-IgG levels of 3 g l-1 versus 6 g l-1." <u>Journal of Internal Medicine</u> <b>229</b> (1): 73-77.	Comparateur inadéquat
IgSC	Sanford, M. (2014). "Human immunoglobulin 10 % with recombinant human hyaluronidase: replacement therapy in patients with primary immunodeficiency disorders." <u>Biodrugs</u> <b>28</b> (4): 411-420.	Type de document inadéquat

IgSC	Shabaninejad, H., et al. (2017). "Cost-effectiveness analysis of subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Iranian patients with primary immunodeficiencies." <u>Medical Journal of the Islamic Republic of Iran</u> <b>31</b> : 94.	Hors sujet
IgSC	Shah, S. N., et al. (2015). "Improved outcomes on subcutaneous IgG in patients with humoral immunodeficiency and co-morbid bowel disease." <u>Clinical Case Reports &amp; Reviews</u> <b>1</b> (7): 151-152.	Devis inapproprié
IgSC	Shapiro, R. (2010). "Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>30</b> (2): 301-307.	Article complet introuvable
IgSC	Shapiro, R. (2013). "Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: A retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push." <u>Clinical and Experimental Immunology</u> <b>173</b> (2): 365-371.	Article complet introuvable
IgSC	Sidhu, J., et al. (2014). "Enhancing Patient Flexibility of Subcutaneous Immunoglobulin G Dosing: Pharmacokinetic Outcomes of Various Maintenance and Loading Regimens in the Treatment of Primary Immunodeficiency." <u>Biologics in Therapy</u> <b>4</b> (1-2): 41-55.	Hors sujet
IgSC	Skoda-Smith, S., et al. (2010). "Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease." <u>Therapeutics &amp; Clinical Risk Management</u> <b>6</b> : 1-10.	Type de document inadéquat
IgSC	Stubbs, A., et al. (2018). "Bronchiectasis and deteriorating lung function in agammaglobulinaemia despite immunoglobulin replacement therapy." <u>Clinical &amp; Experimental Immunology</u> <b>191</b> (2): 212-219	Aucun résultat clinique d'intérêt
IgSC	Soler-Palacin, P., et al. (2014). "Intravenous and subcutaneous immunoglobulin replacement: a two-way road. Optimizing healthcare quality in patients with primary immunodeficiencies." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>34</b> (8): 1015-1017.	Hors sujet
IgSC	Song, J., et al. (2015). "20% subcutaneous immunoglobulin for patients with primary immunodeficiency diseases: A systematic review." <u>International Immunopharmacology</u> <b>25</b> (2): 457-46	Aucun résultat d'intérêt
IgSC	Suez, D., et al. (2016). "Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a Novel Human Immune Globulin Subcutaneous, 20 % in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in North America." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>36</b> (7): 700-712.	Comparateur inadéquat
IgSC	Sultan, S., et al. (2017). "Quality of Life, Treatment Beliefs, and Treatment Satisfaction in Children Treated for Primary Immunodeficiency with SClg." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>37</b> (5): 496-504.	Hors sujet
IgSC	Vultaggio, A., et al. (2015). "Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency in routine clinical practice: the VISPO	Aucun résultat clinique d'intérêt

	prospective multicenter study." <u>Clinical Drug Investigation</u> <b>35</b> (3): 179-185.	
IgSC	Vultaggio, A., et al. (2018). "Biweekly Hizentra in Primary Immunodeficiency: a Multicenter, Observational Cohort Study (IBIS)." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>38</b> (5): 602-609.	Comparateur inadéquat
IgSC	Vultaggio, A., et al. (2013). "Safety of subcutaneous immunoglobulin (Ig) replacement therapy in patients with previous anaphylactic reactions to intravenous Ig and positivity of anti-IgA antibodies." <u>Review of Allergy and Clinical Immunology</u> <b>23</b> (2): 68-70.	Article complet introuvable
IgSC	Wasserman, R. L., et al. (2016). "Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term efficacy, safety and tolerability." <u>Immunotherapy</u> <b>8</b> (10): 1175-1186.	Comparateur inadéquat
IgSC	Wasserman, R. L., et al. (2011). "Pharmacokinetics of subcutaneous IgPro20 in patients with primary immunodeficiency." <u>Clinical Pharmacokinetics</u> <b>50</b> (6): 405-414.	Comparateur inadéquat
IgSC	Wasserman, R. L., et al. (2016). "Long-Term Tolerability, Safety, and Efficacy of Recombinant Human Hyaluronidase-Facilitated Subcutaneous Infusion of Human Immunoglobulin for Primary Immunodeficiency." <u>Journal of Clinical Immunology</u> <b>36</b> (6): 571-582	Pas de comparateur
IgSC	Wasserman, R. L., et al. (2012). "Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency." <u>Journal of Allergy &amp; Clinical Immunology</u> <b>130</b> (4): 951-957.e911.	Comparateur inadéquat



## ANNEXE D

### Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Tableau D-1 Qualité méthodologique des ECRA selon la grille CASP-ECRA

Questions		Baker 1992		Fanaroff 1994		Clapp 1989		Magny 1991		Kinney 1991	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire ?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	0	0,5	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	1	1	1	0	1	0,5	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Considération éthique et aucune information sur les conflits d'intérêt		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucune information	
Total de oui (questions 1 à 11)		9	9	8	8,5	8	8	8	6,5	8	9,5

Questions		Bussel 1990		Sandberg 2000		Weisman 1994		Chou 1998		Van Overmeire 1993	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements	1	0,5	1	0,5	0	0,5	1	0,5	1	1

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

Questions		Didato 1988		Atici 1996		Haque 1986		Chirico 1987		Stabile 1988	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire ?	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	0,5
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	0,5	1	0,5	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1

10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
<b>Considération éthique et conflits d'intérêts</b>		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucune information	
<b>Total de oui (questions 1 à 11)</b>		<b>6</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5,5</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

Questions		INIS Collaborative Group 2011		Ahmed 2006		Conway 1990		Ratrisawadi 1991		Nolte 1979	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire ?	1	1	1	0,5	1	1	1	0	1	0,5
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	0	0	1	1	0,5	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	0	1	0,5	1	1	1	1	0,5	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	0	1	0	1	0	0	0	0,5	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Considération éthique et conflits d'intérêts</b>		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucune information	
<b>Total de oui (questions 1 à 11)</b>		<b>9</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>

Questions		Hansbrough 1988		Chapel 2000	
		1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	0,5	0	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire ?	0,5	0	1	0

3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	0	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	0	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	0,5	1	0,5	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	0,5	0	0,5	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	0,5	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts	
Total de oui (questions 1 à 11)		5	4	4,5	6

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

Questions		Bernatowska 1987		Liese 1992		Memmedova 2013		Sütçü 2015		Hoskote 2012	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	0,5	0,5	1	1	1	1	1	0,5	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	0,5	0	0	0	0	0	0,5	0	0,5	1
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	0,5	0	0	0	0,5	0	0	0	0,5	0
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	0	0	0,5	1	0	0	0	0	0	0
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	0	0	0	0,5	0	0,5	0	0,5	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	0,5	1	1	1	0	0	1	1	0,5	0,5
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	1	1	1	1	0,5	0	0,5	0	0,5	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	1	1	0,5	1	0,5	1	s.o.	s.o.
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	0,5	0,5	1	1	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts	
<b>Total de « oui »</b>		<b>6</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>7,5</b>	<b>5</b>	<b>4,5</b>	<b>5</b>	<b>3,5</b>	<b>4,5</b>	<b>4,5</b>

Questions		Ogi 1994		Shapiro 2013 a		Shapiro 2013 b		Knutsen 2015		Gouilleux-Gruart 2013	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	0,5	0	0,5	0	1	1	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	0,5	0	0,5	1	0,5	1	0,5	0	0,5	1
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	0,5	0	1	1	1	1	0	0	1	0
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	0
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	0,5	0	0,5	1	0,5	1	0	0	0	1
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	0,5	0,5	1
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	0,5	0	1	1	1	1	1	1	1	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts	
<b>Total de « oui »</b>		<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6,5</b>	<b>7,5</b>	<b>6,5</b>	<b>7,5</b>	<b>5</b>	<b>4,5</b>	<b>6,5</b>	<b>7</b>

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

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

Évaluateurs	Wu 2012		Ohlsson et Lacy 2013b		Lacy et Ohlsson 1995		Rinaldi 1995	
	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	4	4	4	4	4	4	3	3,5
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	3	3	3	3	3	4	1	1
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	4	3	3	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	4	4	3	2	1	1	2	2
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	4	4	4	4	1	1,5	3	1
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	4	4	4	4	3	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	3	3	4	3	4	1	1
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	2	3	3	3	1	1	1	1
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	2	1	4	3	4	4	2	1
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	3	4	3	3	2	3	2	2
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	4	3	3	2	2	1	1	1
<b>Total (4 max. points par question)</b>	<b>37</b>	<b>37</b>	<b>38</b>	<b>36</b>	<b>28</b>	<b>30,5</b>	<b>23</b>	<b>21,5</b>
<b>Pourcentage moyen</b>	<b>84%</b>		<b>84%</b>		<b>66,5%</b>		<b>50,5%</b>	

Évaluateurs	Ohlsson et Lacy 2013a		Jenson et Pollock 1998		HQO 2017		Shabaninejad 2016	
	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	4	4	3	3	4	4	4	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	3	4	1	1	3	4	1	1
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	1	1	4	4	3	3
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	4	2	3	3	4	3	3	3
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	4	4	1	1	1	2	1	1
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	4	4	4	4	4	4

7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	4	2	4	3	4	3	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	3	4	1	1	3	3	1	2
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	3	3	4	4	2	3	1	1
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	2	3	4	3	2	3	1	1
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	3	1	1	2	1	3	3
<b>Total (4 max. points par question)</b>	<b>37</b>	<b>39</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>32</b>	<b>35</b>	<b>25</b>	<b>27</b>
<b>Pourcentage moyen</b>	<b>86,5%</b>		<b>58%</b>		<b>76,5%</b>		<b>59%</b>	

Évaluateurs	Lingman-Framme 2013		Abolhassani 2012	
	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	4	4	4	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	2	2	3	2
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	3	4	3
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	3	2	4	4
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	1	2	2	1
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	4	4	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	2	2	1	1
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	1	2	3	1
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	2	2	1	3
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	2	3	2	2
<b>Total (4 max. points par question)</b>	<b>28</b>	<b>30</b>	<b>32</b>	<b>29</b>
<b>Pourcentage moyen</b>	<b>66%</b>		<b>69,5%</b>	



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

	BONILLA 2015		PEREZ 2017		SEHATA 2010		HILL 2017		HABEL 2014		CANADA 2018		ROYAUME-UNI 2011		AUSTRALIE 2018	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
<b>Évaluateurs</b>																
1. Processus d'élaboration des recommandations	4	3	5	5	6	6	5	6	4	4	7	5	5	5	7	6
2. Style de présentation	6	5	6	6	5	5	6	6	4	5	7	6	7	5	6	7
3. Intégralité de l'information rapportée	3	3	3	3	6	5	3	2,5	3	2,5	4	4	4	3	2	3
4. Validité clinique	5	6	4	3	6	6	3	3,5	5	4	6	6	6	6	4	5
<b>Sommes</b>	18	17	18	17	23	22	17	18	16	15,5	24	21	22	19	19	21
<b>Moyennes</b>	17,5/28		17,5/28		22,5/28		17,5/28		15,75/28		22,5/28		20,5/28		20/28	

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

CRITÈRES	Aghamohammadi 2004 (ENCAA)		Aghamohammadi 2008 (ENCAA)		Bryan 2016 (ENCAA)		Moin 2004 (ENCAA)		Quartier 1999 (ENCAA)		Baris 2011 (ENCAA)	
	Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur	
	FK	AM	FK	AM	FK	AM	FK	AM	FK	AM	FK	AM
1. Question de recherche	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Faible	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Modérée
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible
7. Justesse de la conservation et du suivi	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
10. Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Forte	Faible	Faible	Forte	Faible	Faible	Faible
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Faible	Forte	Modérée	Forte	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Faible	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
13. Possibilité de généralisation des résultats	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Modéré	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée
<b>Conclusion globale</b>	Modérée		Modérée		Modérée		Modérée		Modérée		Modérée	

	Busse 2002 (ENCAA)		De Gracia 2004 (ENCAA)		Favre 2005 (ENCAA)		Pourpak 2006 (ENCAA)		Quinti 2007 (ENCAA)	
CRITÈRES	Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur	
	FK	AM	FK	AM	FK	AM	FK	AM	FK	AM
1. Question de recherche	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Faible
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Faible	Faible	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible
7. Justesse de la conservation et du suivi	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
10. Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Faible	Faible	Faible	Forte	Faible
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte
13. Possibilité de généralisation des résultats	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
<b>Conclusion globale</b>	Modérée		Modérée		Modérée		Modérée		Modérée	

	Salehzadeh 2010 (ENCAA)		White 1987 (ECAA)		Bayracki 2005 (ENCAA)		Cunningham 1984 (ENCAA)		Dorna 2016 (ENCAA)	
CRITÈRES	Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur	
	FK	AM	FK	AM	MT	AM	MT	AM	MT	AM
1. Question de recherche	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Faible
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Faible
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Modérée	Faible	Forte	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
7. Justesse de la conservation et du suivi	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Faible
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
10. Justesse de la conduite éthique	Forte	Forte	Forte	Faible	Faible	Faible	Forte	Forte	Forte	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Forte	Modérée	Faible	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Faible	Forte	Forte	Forte	Forte

13. Possibilité de généralisation des résultats	Forte	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Faible	Modérée
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée
<b>Conclusion globale</b>	Modérée		Modérée		Faible		Modérée		Faible	

	Duse 2010 (ENCAA)		Genel 2003 (ENCAA)		Olander-Nielsen 2007 (ENCAA)		Silk 1990 (ENCAA)		Casulo 2013 (ENCAA)	
<b>CRITÈRES</b>	Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur	
	MT	AM	MT	AM	MT	AM	MT	AM	MT	AM
1. Question de recherche	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Faible	Faible	Faible
7. Justesse de la conservation et du suivi	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Forte	Modérée	Forte	Forte
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
10. Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
13. Possibilité de généralisation des résultats	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
<b>Conclusion globale</b>	Faible		Modérée		Modérée		Modérée		Modérée	

	Wheeler 1996 (ENCAA)		Bezrodnik 2013 (ENCAA)		Fath 2007 (ENCAA)		Gür-Çetinkaya 2018 (ENCAA)		Kanegane 2014 (ENCAA)	
<b>CRITÈRES</b>	Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur	
	MT	AM	MT	AM	MT	AM	MT	AM	MT	AM
1. Question de recherche	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Faible	Modérée	Modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
7. Justesse de la conservation et du suivi	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
10. Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte

11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Faible
13. Possibilité de généralisation des résultats	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
<b>Conclusion globale</b>	Modérée		Modérée		Modérée		Modérée		Modérée		

CRITÈRES	Pac 2005 (ENCAA)		Waniewski 1994 (ENCAA)		Tanzer 1997 (ECRNA)		Kanakoudi-Tsakalidou 1991 (ECRNA)		Sidiropoulos 1986 (ECRNA)	
	Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur		Évaluateur	
	MT	AM	MT	AM	MT	AM	MT	AM	MT	AM
1. Question de recherche	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Forte	Faible	Faible
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Faible	Faible
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
7. Justesse de la conservation et du suivi	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Faible	Faible	Modérée	Modérée
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Faible	Modérée
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
10. Justesse de la conduite éthique	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Faible
13. Possibilité de généralisation des résultats	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
<b>Conclusion globale</b>	Faible		Faible		Modérée		Modérée		Faible	

## ANNEXE E

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

**Tableau E-1 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire humorale**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire humorale?							
<b>Population</b> : Adultes et enfants atteints d'un déficit immunitaire humorale (agammaglobulinémie liée au chromosome ou déficit immunitaire commun variable ou syndrome hyper IgM)							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : aucun traitement par Ig avant l'initiation du traitement par IgIV ou IgIM ou plasma frais							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Taux d'infection</b>	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude croisée et 2 études non-comparatives avant-après)  Aucune mesure statistique pour 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après et 1 étude croisée	N = 130 (5 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 5 études <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA combinée à une étude croisée, 1 étude croisée, 3 études quasi expérimentales comparatives avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; 3 études présentent de très petits groupes de participant <b>Précision</b> : Faible taille d'échantillon, intervalle de confiance non disponible	Modérée	
			Cohérence	Modérée			L'amplitude des effets des IgIV sur le taux d'infection est variable selon les études mais la direction reste la même.
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique est positif mais l'amplitude de l'effet semble modérée et dépendre de l'environnement du patient et de son état de santé global.
			Généralisabilité	Modérée			Les 5 études ont été réalisées sur une population adaptée. 1 étude réalisée en Turquie, 2 aux USA, 1 étude au Brésil et 1 étude en Pologne
<b>Taux d'IgG</b>	Aucune mesure statistique pour 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après et 1 étude croisée	N = 34 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après et une étude croisée <b>Risque de biais</b> : élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; un horizon temporel différent avant et après IgIV; étude composée d'un petit groupe de patient atteint d'une agammaglobulinémie liée au chromosome X <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	Faible			L'amplitude des effets des IgIV sur le taux d'IgG est variable selon les études mais la direction reste la même.
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est positif mais l'amplitude semble variable.

			Généralisabilité	Faible	Les 2 études ont été réalisées sur une population adaptée. 1 étude en Pologne et une étude aux USA	
<b>Nombre d'hospitalisation</b>	Aucune mesure statistique pour 2 études quasi expérimentales comparatives avant-après	N = 67 (2 études)	Qualité méthodologique	<i>Faible</i>	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : 2 études quasi expérimentales comparatives avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; un horizon temporel différent avant et après IglV sans ajustement des résultats pour 1 étude; 2 études avec petits groupes de participant <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	Faible	L'amplitude des effets des IglV sur le nombre d'hospitalisation est variable selon les études mais la direction reste la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif et l'amplitude semble variable selon l'état de santé du participant et de l'environnement.	
			Généralisabilité	Faible	Les 2 études ont été réalisées sur une population adaptée. 1 étude en Turquie et 1 étude aux USA	

**Tableau E-2 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non**

<b>Question de recherche :</b> Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non?						
<b>Population :</b> Adultes et enfants atteints d'une agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non						
<b>Intervention :</b> IgIV						
<b>Comparaison :</b> avant l'initiation du traitement par IgIV						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
<b>Taux d'infection</b>	Différence SS en faveur des IgIV pour l'incidence d'infection (3 études)  Aucune analyse statistique pour 2 études mais observation d'une diminution du nombre d'infection en faveur des IgIV comparativement au contrôle	N = 180 (5 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 5 études <b>Plan d'étude :</b> 5 études quasi expérimentales comparatives avant-après <b>Risque de biais :</b> élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; deux études n'indiquent pas la dose d'IgIV employé; 3 études ne présentent pas le taux IgG avant et après le début du traitement par IgIV; 4 études présentent un horizon temporel différent avant et après IgIV (sans réajustement dans les résultats pour 1 étude); 4 études présentent des très petits groupes de participant <b>Précision :</b> Faible taille d'échantillon, intervalle de confiance non disponible	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude des effets des IgIV sur le taux d'infection est variable selon les études mais la direction reste la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est positif mais l'amplitude de l'effet semble modérée et dépendre de l'environnement du patients et de son état de santé global.	
			Généralisabilité	Modérée	Les 5 études ont été réalisées sur une population adaptée or 1 seule étude présente 1 participant atteint d'une agammaglobulinémie autosomique récessive alors que les autres études présentent exclusivement des personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée au chromosome X. 3 études réalisées en Iran et 2 études en Europe (Royaume-Uni et France)	
<b>Taux d'IgG</b>	Différence SS en faveur des IgIV pour le taux d'IgG (2 études)	N = 52 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 2 études <b>Plan d'étude :</b> 1 étude de cohorte rétrospective et 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais :</b> élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; un horizon temporel différent avant et après IgIV; 1 étude composée d'un petit groupe de patient atteint d'une agammaglobulinémie liée au chromosome X, une étude présente certains patients qui appartiennent au différents groupes de comparaison.	Modéré

					<b>Précision</b> : Faible taille d'échantillon, intervalle de confiance non disponible	
			Cohérence	Modérée	L'impact clinique est positif et l'amplitude de l'effet est forte et identique entre les 2 études (augmentation d'environ 5 fois du taux d'IgG lors du traitement par IgIV en comparaison d'aucun traitement par Ig)	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est positif mais l'amplitude semble variable selon la pathologie.	
			Généralisabilité	Faible	1 Étude iranienne réalisée dans un seul site recrutant des participants avec un déficit immunitaire dont l'agammaglobulinémie lié au chromosome X (résultats séparés selon le type de pathologie) et 1 étude en Europe (Allemagne)	
<b>Incidence des hospitalisations dues à une infection</b>	Différence SS en faveur des IgIV (2 études)	N = 56 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : 2 études quasi expérimentales comparatives avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; 2 études avec un horizon temporel différent avant et après IgIV sans ajustement des résultats; deux études composée d'un petit groupe de patient, 1 étude ne présent pas le taux IgG avant et après le début du traitement par IgIV <b>Précision</b> : Faible taille d'échantillon, intervalle de confiance non disponible	Faible
			Cohérence	Faible	L'amplitude des effets des IgIV sur le taux des hospitalisations est variable selon les études mais la direction reste la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique est positif et l'amplitude semble forte mais variable selon l'étude.	
			Généralisabilité	Faible	2 études iraniennes réalisées dans un seul site qui recrute seulement des enfants (résultat non applicable aux patients adultes)	



**Question de recherche :** Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non?

**Population :** Adultes et enfants atteints d'une agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non

**Intervention :** IgIV

**Comparaison :** IgIM

Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux d'IgG	Différence SS en faveur des IgIV pour les deux doses employées	N = 14 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<p><b>Quantité d'études :</b> 1 étude</p> <p><b>Plan d'étude :</b> 1 étude de cohorte rétrospective</p> <p><b>Risque de biais :</b> élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; participants pouvant appartenir au différents groupes ou non; horizon temporel différent.</p> <p><b>Précision :</b> Faible taille d'échantillon, intervalle de confiance non disponible</p>	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est positif et l'amplitude est proportionnelle à la dose Ig utilisée.	
			Généralisabilité	Faible	Étude allemande réalisée dans un seul site	

**Tableau E-3 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable**

<b>Question de recherche :</b> Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable?						
<b>Population :</b> Adultes et enfants atteints d'un déficit immunitaire commun variable						
<b>Intervention :</b> IgIV						
<b>Comparaison :</b> avant l'initiation du traitement par IgIV						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux d'infection	Différence SS en faveur des IgIV (8 études)	N = 384 (7 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<p><b>Quantité d'études :</b> 8 études</p> <p><b>Plan d'étude :</b> 8 études quasi expérimentales comparatives avant-après</p> <p><b>Risque de biais :</b> élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; 6 études présentent de très petits groupes de participant et 1 étude présentant 224 participants; horizon temporel mal défini ou différent pour 3 études (sans ajustement des résultats pour 1 étude), traitement des participants avec des doses variables d'IgIV pour 2 études.</p> <p><b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement adéquate</p>	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude des effets des IgIV sur le taux d'infection est variable selon les études mais la direction reste la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est positif mais l'amplitude de l'effet est variable de modérée à élevée.	
			Généralisabilité	Élevée	Les 8 études ont été réalisées sur une population adaptée. 4 études au Moyen-Orient, 1 aux USA et 3 études en Europe	
Taux d'IgG	Différence SS en faveur des IgIV (6 études)  Aucune analyse statistique pour 2 études mais observation d'une augmentation du taux d'IgG en faveur des IgIV comparativement au contrôle	N = 343 (7 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<p><b>Quantité d'études :</b> 8 études</p> <p><b>Plan d'étude :</b> 8 études quasi expérimentales comparatives avant-après</p> <p><b>Risque de biais :</b> élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; 6 études présentent de très petits groupes de participant et 1 étude présentant 224 participants; horizon temporel variable (sans ajustement des résultats) pour 3 études; traitement des participants avec des doses variables d'IgIV pour 1 étude.</p> <p><b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement adéquate</p>	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude des effets des IgIV sur le taux d'IgG est variable selon les études mais la direction reste la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est positif mais l'amplitude de l'effet est variable de modérée à élevée.	

			Généralisabilité	Élevée	Les 8 études ont été réalisées sur une population adaptée. 4 études au Moyen-Orient, 2 aux USA et 3 études en Europe	
<b>Nombre d'hospitalisation due à une infection</b>	Différence SS en faveur des IgIV (3 études)	N = 79	Qualité méthodologique		<p><b>Quantité d'études</b> : 3 études</p> <p><b>Plan d'étude</b> : 3 études quasi expérimentales comparatives avant-après</p> <p><b>Risque de biais</b> : élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; 3 études présentent de très petits groupes de participant; horizon temporel variable pour 1 étude, traitement des participants avec des doses variables d'IgIV pour 1 étude.</p> <p><b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante</p>	Faible
			Cohérence	Modérée	L'amplitude des effets des IgIV sur le nombre d'hospitalisation est variable selon les études mais la direction reste la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est positif mais l'amplitude de l'effet est variable probablement dû au type d'infection.	
			Généralisabilité	Faible	Les 3 études sont réalisées avec une population adéquate. 3 études du Moyen-Orient.	

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

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un syndrome d'hyper IgM?							
<b>Population</b> : Enfants et adultes atteints d'un syndrome d'hyper IgM							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : aucun traitement avant l'initiation du traitement par IgIV							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Taux moyen d'IgG	Aucune différence SS (1 étude)	n = 9 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : Étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible à modérée.
			Généralisabilité	Faible			L'étude a été réalisée en Iran.
Nombre annuel moyen d'otites	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude)	n = 9 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : Étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible.
			Généralisabilité	Faible			L'étude a été réalisée en Iran.
Nombre annuel moyen de sinusites	Aucune différence SS (1 étude)	n = 9 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : Étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)

			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible à modérée.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée en Iran.	

**Tableau E-5 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance**

<b>Question de recherche :</b> Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance?							
<b>Population :</b> Enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance							
<b>Intervention :</b> IgIV							
<b>Comparaison :</b> aucun traitement OU antibioprophyxie OU aucun traitement avant l'initiation du traitement par IgIV							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Âge auquel les niveaux sériques d'IgG ont atteint le niveau normal pour l'âge OU Temps de récupération</b>	Aucune différence SS (1 étude de cohorte) Différence SS en défaveur des IgIV (1 étude de cohorte)	n = 157 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 2 études <b>Plan d'étude :</b> 2 études de cohorte <b>Risque de biais :</b> élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; études qui présentent de petits groupes de participants <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	Modérée			L'amplitude des effets des IgIV est variable, mais la direction reste la même.
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est négatif, mais l'amplitude de l'effet est variable, de faible à modérée.
			Généralisabilité	Faible			Les 2 études ont été réalisées en Turquie.
<b>Fréquence des infections</b>	Aucune différence SS (1 étude de cohorte) Différence SS en faveur des IgIV (1 étude de cohorte)	n = 56 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 2 études <b>Plan d'étude :</b> 1 étude de cohorte et 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais :</b> élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; études qui présentent de petits groupes de participants <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	Modérée			L'amplitude des effets des IgIV est variable, mais la direction reste la même.
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est positif, mais l'amplitude de l'effet est variable.
			Généralisabilité	Faible			1 étude italienne et 1 étude turque

**Tableau E-6** Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un déficit en sous-classe IgG (associé ou non à un déficit en IgA)

<b>Question de recherche :</b> Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes avec un déficit en sous-classe IgG (associé ou non à un déficit en IgA)							
<b>Population :</b> Enfants et adultes avec un déficit en sous-classe IgG (associé ou non à un déficit en IgA)							
<b>Intervention :</b> IgIV							
<b>Comparaison :</b> aucun traitement avant l'initiation du traitement par IgIV							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Taux moyen d'IgG2 chez des enfants avec déficit en IgG2	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude non-comparative avant-après)	n = 5 (1 étude) (Ces 5 enfants n'ont pas vu leur situation s'améliorer (infections récurrentes) après une année d'antibioprophylaxie)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> Étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais :</b> élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible à modérée.
			Généralisabilité	Faible			L'étude a été réalisée aux États-Unis.
Nombre annuel moyen d'otites chez des enfants avec ou sans déficit en IgG2	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude non-comparative avant-après)	n = 9 (1 étude) (Ces 9 enfants n'ont pas vu leur situation s'améliorer (infections récurrentes) après une année d'antibioprophylaxie)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> Étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais :</b> élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible.
			Généralisabilité	Faible			L'étude a été réalisée aux États-Unis.
Nombre annuel moyen de sinusites chez des enfants avec ou sans déficit en IgG2	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude non-comparative avant-après)	n = 9 (1 étude) (Ces 9 enfants n'ont pas vu leur situation s'améliorer (infections récurrentes) après une année d'antibioprophylaxie)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> Étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais :</b> élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 étude)

			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible à modérée.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée aux États-Unis.	
Nombre annuel moyen de pneumonies chez des enfants avec ou sans déficit en IgG2	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude non-comparative avant-après)	n = 9 (1 étude) (Ces 9 enfants n'ont pas vu leur situation s'améliorer (infections récurrentes) après une année d'antibioprophylaxie)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : Étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible à modérée.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée aux États-Unis.	
Nombre annuel moyen d'épisodes d'infections des voies respiratoires traitées par antibiotiques chez des personnes avec déficit en IgG1, en IgG2, en IgG3 ou avec un déficit combiné	Différence SS en faveur des IgIV et ce, pour tous les types de déficits (1 étude non-comparative avant-après)	n = 132 (1 étude)  (avec 4 épisodes ou plus d'infections traitées par antibiotique par année (présumées bactériennes))	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : Étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, petit nombre de participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible à modérée.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée en Suède.	
Nombre annuel moyen d'infections chez des enfants avec déficits en IgA et/ou en sous-classes IgG	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude non-comparative avant-après)	n = 10 (1 étude) (non-répondants à une prophylaxie par «oral immunomodulator bacterial extract» ou par pénicilline G benzathine)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : Étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible à modérée.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée en Turquie.	



Nombre annuel moyen de traitements par antibiotiques chez des enfants avec déficits en IgA et/ou en sous-classes IgG	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude non-comparative avant-après)	n = 10 (1 étude) (non-répondants à une prophylaxie par «oral immunomodulator bacterial extract» ou par pénicilline G benzathine)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : Étude quasi expérimentale comparative avant-après <b>Risque de biais</b> : élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible à modérée.
			Généralisabilité	Faible			L'étude a été réalisée en Turquie.

**Tableau E-7 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par rituximab**

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à aucun traitement par Ig sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par rituximab?						
Population : Adultes et enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par rituximab						
Intervention : IgIV						
Comparaison : aucune IgIV avant l'initiation du traitement						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux d'infection	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude non-comparative avant-après)	N = 14 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<p><b>Quantité d'études</b> : 1 étude</p> <p><b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après</p> <p><b>Risque de biais</b> : élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; étude présentant un très petit groupe de participant, patient développant une nouvelle hypogammaglobulinémie ou aggravation de l'hypogammaglobulinémie suite à un traitement par rituximab; incohérence potentielle entre les deux périodes analysées.</p> <p><b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante</p>	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif toutefois l'amplitude de l'effet pourrait augmenter avec le temps.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée sur une population adaptée. 1 étude aux USA	

**Tableau E-8 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par corticostéroïde**

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un traitement antibiotique sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par corticostéroïde?						
Population : Nourrissons atteints d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par corticostéroïde						
Intervention : IgIV						
Comparaison : traitement par antibiotique						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux d'infection	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude non-comparative avant-après)	N = 19 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<p><b>Quantité d'études</b> : 1 étude</p> <p><b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après</p> <p><b>Risque de biais</b> : élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; étude présentant un très petit groupe de participant, nouveau-né prématuré présentant un stade sévère de dysplasie bronchopulmonaire; niveau d'hypogammaglobulinémie variable entre les nourrissons; diagnostique de déficit immunitaire après 4 ans de suivi; incohérence potentielle entre les deux périodes analysées.</p> <p><b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante</p>	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif toutefois l'amplitude de l'effet pourrait dépendre du diagnostic de déficit immunitaire chez l'enfant.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée sur une population adaptée. 1 étude aux USA	

**Tableau E-9**Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteint d'une hypogammaglobulinémie associée à un chylothorax

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants présentant un chylothorax?						
<b>Population</b> : Enfants présentant un chylothorax sévère après une chirurgie cardiaque						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : aucun traitement (pas d'IgIV)						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Nombre d'infection des voies sanguines	Aucune différence SS (1 étude de cohorte)	n = 37 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte rétrospective <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participants, le groupe ayant reçu des IgIV regroupait des cas plus complexes <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est nul.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée en Angleterre.	
Nombre d'autres infections	Aucune différence SS (1 étude de cohorte)	n = 37 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte rétrospective <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participants, le groupe ayant reçu des IgIV regroupait des cas plus complexes <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est nul.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée en Angleterre.	
Taux de survie jusqu'à la sortie de l'hôpital	Aucune différence SS (1 étude de cohorte)	n = 37 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte rétrospective <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participants, le groupe ayant reçu des IgIV regroupait des cas plus complexes <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible

			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est nul.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée en Angleterre.	
Taux de mortalité	Différence SS en défaveur des IgIV (1 étude de cohorte)	n = 37 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<p><b>Quantité d'études</b> : 1 étude</p> <p><b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte rétrospective</p> <p><b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participants, le groupe ayant reçu des IgIV regroupait des cas plus complexes</p> <p><b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante</p>	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est négatif et l'amplitude semble faible à modérée.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée en Angleterre.	

**Tableau E-10 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie associée à un syndrome néphrotique**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un syndrome néphrotique?							
<b>Population</b> : Enfants et adultes atteints d'un syndrome néphrotique							
<b>Intervention</b> : IgIV							
<b>Comparaison</b> : aucun traitement avant l'initiation du traitement par IgIV ou aucun traitement							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Niveau moyen d'IgG sérique chez les personnes qui ont atteint un niveau d'IgG supérieur à 600 mg/dL après le traitement par IgIV	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude non comparative avant-après)	n = 15 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après dans une étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible.
			Généralisabilité	Faible			L'étude a été réalisée au Japon.
Niveau moyen d'IgG sérique chez les personnes qui n'ont pas atteint un niveau d'IgG supérieur à 600 mg/dL après le traitement par IgIV	Aucune différence SS (1 étude non comparative avant-après)	n = 3 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après dans une étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est nul.
			Généralisabilité	Faible			L'étude a été réalisée au Japon.
Niveau moyen d'albumine sérique chez les personnes qui ont atteint un niveau d'IgG supérieur à 600 mg/dL après le	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude non comparative avant-après)	n = 15 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après dans une étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	

traitement par IgIV			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif et l'amplitude semble faible.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée au Japon.	
Niveau moyen d'albumine sérique chez les personnes qui n'ont pas atteint un niveau d'IgG supérieur à 600 mg/dL après le traitement par IgIV	Aucune différence SS (1 étude non comparative avant-après)	n = 3 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 étude quasi expérimentale comparative avant-après dans une étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; étude réalisée sans groupe comparateur, très petit nombre de participants <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est nul.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée au Japon.	
Nombre de patients avec infections bactériennes	Aucune différence SS (1 étude non comparative avant-après)	n = 36 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : Étude de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; très petit nombre de participants, suivi variable <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est négatif et l'amplitude semble faible.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée au Japon.	

**Tableau E-11 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie associée à des brûlures corporelles**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des grands brûlés?						
<b>Population</b> : Grand brûlés						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : placebo (albumine)						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Niveaux sériques d'IgG	Différence SS en faveur des IgIV (1 ECRA)	n = 38 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; petit groupe de participants, suivi court <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est possiblement positif, mais nous n'avons pas la preuve que les épisodes infectieux sont prévenus ou diminués.	
			Généralisabilité	Faible	L'étude a été réalisée aux États-Unis.	



**Tableau E-12 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV comme traitement prophylactique sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des nouveau-nés prématurés?						
<b>Population</b> : Nouveau-nés prématurés						
<b>Intervention</b> : IgIV						
<b>Comparaison</b> : Placébo ou groupe contrôle (aucun traitement par Ig)						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
<b>Nombre d'infection</b>	Aucune différence SS (13 ECRA) Différence SS en faveur des IgIV (5 ECRA)	N = 5382 (17 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 17 études <b>Plan d'étude</b> : 17 ECRA <b>Risque de biais</b> : modéré à élevé; (9 ECRA réalisés en double insu et 8 ECRA avec un groupe contrôle; 1 étude présente une phase I avec l'usage d'un placebo et une phase II sans placebo; 2 études base le dosage d'IgIV non pas sur le poids de l'enfant mais sur le maintien d'un taux d'IgG sérique ciblé; 1 étude permet la transfusion de plasma chez les nouveau-nés en plus des IgIV ou du placebo; 2 étude sélectionne les nouveau-nés selon leurs poids à la naissance et non pas sur leur prématurité; 7 études n'ont pas analysé le taux IgG chez les nouveau-nés; 1 étude présente un groupe plus à risque d'infection avant le début de l'étude; 1 étude autorise l'usage possible antibiotique en prévention des infections; 1 étude utilise des antibiotiques en prévention des infections seulement chez des nouveau-nés avec cathéter ombilical artériel; 1 étude présente deux populations différentes prématurés et à terme (sans hypogammaglobulinémie); 4 étude utilisent un dosage standard pour chaque catégorie de nouveau-né basée sur le poids à la naissance) <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement adéquate	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude des effets des IgIV est variable selon les études, car les taux d'infection sont améliorés dans 5 études et inchangés dans 13 études.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif voir nul et l'amplitude de l'effet des IgIV sur les taux d'infection est faible. L'effet potentiel des IgIV pourrait dépendre des soins donnés aux nouveau-nés.	
			Généralisabilité	Élevée	Toutes les études ont été réalisées sur une population adaptée. 7 études en Europe, 1 étude en Arabie saoudite, 2 études en Turquie, 1 étude à Taiwan, 6 études aux USA	
<b>Nombre d'entérocolite nécrisante</b>	Aucune différence SS (8 ECRA)	N = 4348 (8 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 8 études <b>Plan d'étude</b> : 8 ECRA <b>Risque de biais</b> : modérée à élevée; (5 ECRA réalisés en double insu et 3 ECRA avec un groupe contrôle; 1 étude présente une phase I avec l'usage d'un placebo et une phase II sans placebo; 4	Élevée

					<p>études n'ont pas analysée le taux IgG chez les nouveau-nés; 1 étude base le dosage d'IgIV non pas sur le poids de l'enfant mais sur le maintien d'un taux d'IgG sérique ciblé; 3 études utilisent un dosage standard pour chaque catégorie de nouveau-né basée sur le poids à la naissance, 1 étude présente deux populations différentes prématurés et à terme (sans hypogammaglobulinémie))</p> <p><b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement adéquate</p>	
			Cohérence	Élevée	L'amplitude des effets des IgIV sur le nombre d'entérocolite nécrosante est variable selon les études mais la direction reste la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique est nul mais l'amplitude de l'effet est variable selon l'étude.	
			Généralisabilité	Élevée	Les 8 études ont été réalisées sur une population adaptée. 5 études aux USA, 1 étude à Taiwan et 2 études en Europe	
<b>Durée de l'hospitalisation</b>	Aucune différence SS (7 ECRA)	N = 3538 (7 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<p><b>Quantité d'études</b> : 7 études</p> <p><b>Plan d'étude</b> : 7 ECRA</p> <p><b>Risque de biais</b> : modérée à élevée; (5 ECRA réalisés en double insu et 2 ECRA avec un groupe contrôle; 1 étude présente une phase I avec l'usage d'un placebo et une phase II sans placebo; 1 étude présente un groupe plus à risque d'infection avant le début de l'étude; 1 étude base le dosage d'IgIV non pas sur le poids de l'enfant mais sur le maintien d'un taux d'IgG sérique ciblé; 2 études n'ont pas analysée le taux IgG)</p> <p><b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement adéquate</p>	Élevée
			Cohérence	Élevée	L'amplitude des effets des IgIV sur la durée de l'hospitalisation est variable selon les études mais la direction reste la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique est nul mais l'amplitude de l'effet est variable selon l'étude.	
			Généralisabilité	Élevée	Les 7 études ont été réalisées sur une population adaptée. 4 études aux USA, 1 étude à Taiwan, 1 étude en Europe, 1 étude en Turquie	
<b>Taux de décès</b>	Aucune différence SS (12 ECRA) Différence SS en faveur des IgIV (3 ECRA)	N = 5144 (15 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<p><b>Quantité d'études</b> : 15 études</p> <p><b>Plan d'étude</b> : 15 ECRA</p> <p><b>Risque de biais</b> : modérée à élevée; (8 ECRA réalisés en double insu et 7 ECRA avec un groupe contrôle; 1 étude présente une phase I avec l'usage d'un placebo et une phase II sans placebo; 5 études n'ont pas analysé le taux IgG chez les nouveau-nés; 4 études utilisent un dosage standard pour chaque catégorie de nouveau-né basée sur le poids à la naissance; 1 étude utilise des antibiotiques en prévention des infections seulement chez des nouveau-nés avec cathéter ombilical artériel; 1 étude autorise l'usage possible antibiotique en prévention des infections; 1 étude présente un groupe plus à risque d'infection avant le début de l'étude; 1 étude permet la transfusion de plasma chez les nouveau-nés en plus des IgIV ou du placebo; 1 étude présente</p>	Modérée

					deux populations différentes prématurés et à terme (sans hypogammaglobulinémie) <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement adéquate	
			Cohérence	Modérée	L'amplitude des effets des IgIV est variable selon les études, car les taux d'infection sont améliorés dans 3 études et inchangés dans 12 études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est positif voir nul et l'amplitude de l'effet des IgIV sur le taux de décès est variable. L'effet potentiel des IgIV pourrait dépendre de la prématurité du nouveau-né et du taux l'infection causant le décès.	
			Généralisabilité	Élevée	Les 15 études ont été réalisées sur une population adaptée. 5 études aux USA, 1 étude à Taiwan, 2 études en Turquie, 1 étude en Arabie Saoudite et 6 études en Europe	
<b>Taux d'IgG sérique</b>	Différence SS en faveur des IgIV (7 ECRA)	N = 3573 (7 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 7 études <b>Plan d'étude</b> : 7 ECRA <b>Risque de biais</b> : modérée à élevée; (3 ECRA réalisés en double insu et 4 ECRA avec un groupe contrôle; 1 étude présente une phase I avec l'usage d'un placebo et une phase II sans placebo; 1 étude permet la transfusion de plasma chez les nouveau-nés en plus des IgIV ou du placebo; 1 étude permet la transfusion de plasma chez les nouveau-nés en plus des IgIV ou du placebo) <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement adéquate	Élevée
			Cohérence	Modérée	L'amplitude des effets des IgIV sur le taux IgG est variable selon les études mais la direction reste la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique est positif mais l'amplitude de l'effet est variable selon l'étude.	
			Généralisabilité	Élevée	Les 7 études ont été réalisées sur une population adaptée. 2 études aux USA, étude à Taiwan, 2 études en Turquie et 3 études en Europe	

**Tableau E-13 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV comme traitement contre les infections chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature**

<b>Question de recherche :</b> Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des nouveau-nés prématurés avec une septicémie prouvée ou suspectée ?						
<b>Population :</b> Nouveau-nés prématurés avec une septicémie prouvée ou suspectée						
<b>Intervention :</b> IgIV						
<b>Comparaison :</b> placebo ou aucun traitement par Ig						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
<b>Taux de décès</b>	Aucune différence SS (1 ECRA)  Différence SS en faveur des IgIV (2 ECRA)	N = 3635 (3 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 3 études <b>Plan d'étude :</b> 3 ECRA <b>Risque de biais :</b> élevé; 1 ECRA réalisé en double insu et 2 ECRA avec un groupe contrôle; 3 études n'ont pas analysé le taux IgG chez les nouveau-nés durant le traitement; 2 études présentant un très petit groupe de participant et une méthodologie incomplète <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement adéquate	Faible
			Cohérence	Faible	L'amplitude des effets des IgIV est variable selon les études, car le taux de décès est amélioré dans 2 études et inchangé dans 1 étude.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif voir nul et l'amplitude de l'effet des IgIV sur le taux de décès est variable.	
			Généralisabilité	Faible	Les 3 études ont été réalisées sur une population adaptée. 1 étude en Europe, 1 étude au Bangladesh et 1 étude internationale	
<b>Durée de l'hospitalisation</b>	Aucune différence SS (1 ECRA)  Différence SS en faveur des IgIV (2 ECRA)	N = 3619 (3 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 3 études <b>Plan d'étude :</b> 3 ECRA <b>Risque de biais :</b> élevé; 1 ECRA réalisé en double insu et 2 ECRA avec un groupe contrôle; 3 études n'ont pas analysé le taux IgG chez les nouveau-nés durant le traitement; 2 études présentent un très petit groupe de participant; 1 études avec une méthodologie incomplète, 1 étude traite les bébés à risque d'infection aux IgIV avant la naissance et durant les 1ers jours de vie de plus le traitement est ajusté selon l'état clinique du nouveau-né. <b>Précision :</b> Puissance statistique potentiellement adéquate	Faible
			Cohérence	Faible	L'amplitude des effets des IgIV est variable selon les études, car la durée de l'hospitalisation est améliorée dans 2 études et inchangée dans 1 étude.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif voir nul et l'amplitude de l'effet des IgIV sur la durée d'hospitalisation est variable.	
			Généralisabilité	Faible	Les 3 études ont été réalisées sur une population adaptée. 1 étude en Europe, 1 étude au Bangladesh et 1 étude internationale	

<b>Taux d'IgG</b>	Différence SS en faveur des IgIV (1 ECRA)	N = 66 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : 1 ECRA <b>Risque de biais</b> : élevé; ECRA avec un groupe contrôle; 1 étude n'a pas analysé le taux IgG chez les nouveau-nés durant le traitement, 1 étude traite les bébés à risque d'infection aux IgIV avant la naissance et durant les 1ers jours de vie de plus le traitement est ajusté selon l'état clinique du nouveau-né. <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Faible	
			Cohérence	s.o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique est positif.
			Généralisabilité	Faible			Étude multi site réalisée au Royaume-Uni

**Tableau E-14 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant la comparaison d'efficacité des IgSC aux IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire**

<b>Question de recherche</b> : Quelle est l'efficacité des IgSC, comparativement aux IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire?						
<b>Population</b> : Personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire						
<b>Intervention</b> : IgSC						
<b>Comparaison</b> : IgIV						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
<b>Taux d'IgG sérique</b>	Différence SS en faveur des IgSC (3 études)  Aucune différence SS (1 étude) Pas analyse statistique mais observation d'une tendance en faveur des IgSC (4 études)	N = 750 (8 études)	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 8 études <b>Plan d'étude</b> : 5 études quasi expérimentales comparatives avant-après, 3 études de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; 5 études présentant de petit groupe de participant, 2 études présentent un dosage des Ig différents et une période temporelle floue, 3 études avec des groupes non homogènes (groupes différents), 2 études avec des patients naïfs <b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement adéquate	Modérée
			Cohérence	Modérée	L'amplitude des effets des IgSC est variable selon les études, car le taux d'IgG est amélioré dans 3 études et inchangé dans 1 étude.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est positif et l'amplitude de l'efficacité des IgSC semble légèrement supérieure aux IgIV.	
			Généralisabilité	Élevée	Les études ont été réalisées sur une population adaptée. 1 étude en Argentine, 1 étude au Japon, 1 étude en Pologne, 3 études aux USA, 2 études en Europe	
<b>Taux d'infection</b>	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude) Aucune différence SS (2 études) Pas analyse statistique mais observation d'une tendance en faveur des IgSC (2 études)	N = 105 (6 études)	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études</b> : 6 études <b>Plan d'étude</b> : 3 études quasi expérimentales comparatives avant-après, 1 étude croisée non-randomisée, 2 études de cohorte <b>Risque de biais</b> : élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; 6 étude présentant un petit groupe de participant, 3 études présentent un dosage des Ig différents et une période temporelle floue, 4 études avec des groupes non homogènes (groupes différents). <b>Précision</b> : Faible taille d'échantillon, intervalle de confiance non disponible	Faible
			Cohérence	Faible	L'amplitude des effets des IgSC est variable selon les études, car le taux d'infection est diminué dans 1 étude de manière statistiquement significative, et observé dans 2 études alors qu'il est inchangé dans 2 études.	

			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif et l'amplitude de l'efficacité des IgSC semble légèrement supérieure ou identique aux IgIV.	
			Généralisabilité	Modérée	Les études ont été réalisées sur une population adaptée. 1 étude en Turquie, 1 étude en Argentine, 1 étude en Pologne, 1 études aux USA, 2 études en Europe	
<b>Efficacité du traitement</b>	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude)	N = 380 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	<p><b>Quantité d'études</b> : 1 étude</p> <p><b>Plan d'étude</b> : 1 étude de cohorte</p> <p><b>Risque de biais</b> : élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu, étude présentent un dosage des Ig différents et une période temporelle floue, étude avec des groupes non homogènes (groupes différents).</p> <p><b>Précision</b> : Puissance statistique potentiellement insuffisante</p>	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif.	
			Généralisabilité	Faible	Une étude européenne réalisée sur une population adaptée.	

## ANNEXE F

### Effets indésirables des IgIV rapportés dans les monographies

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

Nom Commercial des Ig	Effets indésirables décrit dans la rubrique Mises en garde et précautions	Généralités des effets indésirables pour tous les produits d'immunoglobulines et pour toutes les indications	Effets indésirables lors des essais cliniques portant sur des indications immunologiques	Pharmacovigilance
<b>GAMMAGARD LIQUID®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction anaphylactique ainsi qu'une diminution de la tension artérielle surtout dans le cas de patients qui possèdent des anticorps anti-IgA ou qui présentent un déficit en IgA.</li> <li>- Effets indésirables graves de dysfonction rénale, en particulier avec les produits contenant du sucrose qui comprennent une insuffisance rénale aiguë, une nécrose tubulaire aiguë, une néphropathie tubulaire proximale et une néphrose osmotique.</li> <li>- Hémolyse et anémie hémolytique</li> <li>- Œdème pulmonaire non cardiogénique liée à la perfusion</li> <li>- Néphrose osmotique</li> <li>- Accidents thrombotiques et thromboembolique</li> <li>- Syndrome de méningite aseptique</li> <li>- Hyperprotéinémie et augmentation de la viscosité sérique</li> <li>- Interférence avec les analyses de laboratoire</li> <li>- Décès</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réactions légères à modérées en cas de perfusion d'IgIV : céphalées, fièvre, fatigue, frissons, bouffées vasomotrices, étourdissement, urticaire, respiration sifflante ou oppression, nausées, vomissement, tremblements, maux de dos, douleur thoracique, crampes musculaires et modification de la tension artérielle.</li> <li>- Observation de cas de méningites aseptiques réversibles, d'anémie hémolytique ou d'hémolyse réversible et de rares cas de réactions cutanées transitoires avec des Ig normales humaines.</li> <li>- Observation de cas d'augmentation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë.</li> <li>- Très rarement : réactions thromboemboliques telles qu'un infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Migraine (1,36%)</li> <li>- Céphalée (7,10%)</li> <li>- Nausées (8,17%)</li> <li>- Urticaire (1,27%)</li> <li>- Fatigue (1,91%)</li> <li>- Pyrexie (2,32)</li> <li>- Frissons (1,27%)</li> </ul> <p>Essais cliniques avec des personnes atteintes par un déficit immunitaire primaire (DIP) ou un purpura thrombopénique immunologique (PTI) (Effets rapportés chez <math>\geq 1\%</math> des sujets traités avec les IgIV.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles hématologiques et du système lymphatique : hémolyse</li> <li>- Troubles du système immunitaire : choc anaphylactique, réaction anaphylactique et hypersensibilité</li> <li>- Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et tremblements</li> <li>- Troubles vasculaires : infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde et hypotension</li> <li>- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire, œdème pulmonaire et dyspnée</li> <li>- Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale</li> <li>- Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose</li> <li>- Troubles généraux et réaction au point d'administration : douleur thoracique et frissons</li> <li>- Évaluation : réaction positive au test de Coombs, et diminution de la saturation en oxygène</li> <li>- Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention : atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion.</li> </ul>
<b>PRIVIGEN®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cas rares de réactions d'herpesensibilité particulièrement chez les patients avec des anticorps anti-IgA</li> <li>- Événement thromboembolique comme les infarctus du myocarde, les accidents</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frissons, maux de tête, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, chute de la tension artérielle et lombalgie modérée.</li> <li>- Chute de la tension artérielle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maux de tête (23 patients / 80)</li> <li>- Fatigue (9 patients / 80)</li> <li>- Nausées (9 patients / 80)</li> <li>- Frissons (9 patients / 80)</li> <li>- Douleur (5 patients / 80).</li> <li>- 5 réactions indésirables</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction aux perfusions : hypersensibilité, changement de la tension artérielle, dyspnée, frissons et fièvre, tachycardie, malaise/douleur thoracique, bouffées vasomotrices</li> <li>- Hématologiques : anémie hémolytique, jaunisse/hyperbilirubinémie, hémoglobulinurie/hématurie/chromaturie,</li> </ul>



	<p>vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension avec une hausse de la pression artérielle systolique et/ou de la pression artérielle diastolique</li> <li>- Hémolyse, Anémie hémolytique retardée et Dysfonction ou insuffisance rénale liée à l'hémolyse</li> <li>- Cas rares de méningite aseptique</li> <li>- Dysfonction et insuffisance rénale aiguë, la néphropathie osmotique et le décès</li> <li>- Œdème pulmonaire non cardiogène (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel TRALI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Choc anaphylactique</li> <li>- Cas de méningite aseptique</li> <li>- Rare cas de réactions cutanées</li> <li>- Réactions hémolytiques et dans de rare cas une anémie hémolytique</li> <li>- Augmentation du taux sérique de créatinine ou insuffisance rénale aiguë</li> <li>- Très rarement : syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel et des réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profondes</li> </ul>	<p>graves (hypersensibilité, frissons, fatigue, étourdissements, augmentation de la température corporelle)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 210 effets indésirables dont 104 légers, 89 modérés, 16 sévères et 1 inconnu (Effets rapportés chez <math>\geq 5\%</math> des sujets traités avec les IgIV.)</li> </ul>	<p>insuffisance rénale aiguë</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurologiques : céphalées, méningite aseptique photophobie et étourdissements</li> <li>- Tégumentaires : Urticaire, prurit et érythème</li> <li>- Respiratoire : Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)</li> </ul>
<p><b>GAMUNEX® et IGIVnexus®</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rares cas d'effondrement de la tension artérielle ainsi qu'un tableau clinique d'anaphylaxie.</li> <li>- Événements thromboemboliques tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse</li> <li>- Hémolyse ou anémie hémolytique ou réaction hémolytique</li> <li>- Rares cas de méningite à liquide clair</li> <li>- Dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale aiguë, néphrose osmotique et la mort</li> <li>- Œdème pulmonaire non cardiogénique (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel TRALI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Élévation des taux de créatinine et d'azote uréique du sang</li> <li>- Anxiété, bouffées vasomotrices, respiration sifflante, crampes abdominales, myalgies, arthralgie, étourdissements et éruptions cutanées</li> <li>- Rares cas d'anémie hémolytique et d'hémolyse modérée ou grave</li> <li>- Réaction allergiques/anaphylactiques</li> </ul>	<p><b>IgIV :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Majoration de la toux (14 patients / 825)</li> <li>- Maux de tête (7 patients / 825)</li> <li>- Fièvre (1 patient / 825)</li> <li>- Pharyngite (7 patients / 825)</li> <li>- Nausées (4 patients / 825)</li> <li>- Urticaire (4 patients / 825)</li> </ul> <p><b>IgSC :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction locale au point de perfusion comprenant un érythème léger ou modéré, des douleurs et un œdème (427 patients / 725)(91,1% intensité légère, 6,9% intensité modérée et 2,1% graves)</li> <li>- Effets indésirables non liés au point de perfusion (Maux de tête pour 21 patients / 725 et arthralgie pour 4 patients sur 725) (Effets rapportés chez <math>\geq 0,5\%</math> des sujets traités avec les IgIV.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets indésirables très rares : méningite à liquide clair</li> <li>- Effet indésirables rares : anémie hémolytique et hémolyse</li> </ul>

<p><b>PANZYGA®</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Événements thromboemboliques comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde.</li> <li>- Hémolyse et anémie hémolytique</li> <li>- Méningite aseptique</li> <li>- Insuffisance rénale aiguë</li> <li>- Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel</li> <li>- Hypersensibilité dans de rares cas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maux de tête, une douleur abdominale, fièvre, nausées, vomissements et fatigue.</li> <li>- Troubles respiratoires : Apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), Syndrome respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI), cyanose, hypoxémie, oedème pulmonaire, dyspnée, bronchospasmes</li> <li>- Cardiovasculaire : Arrêt cardiaque, collapsus vasculaire, hypotension</li> <li>- Neurologique : Coma, évanouissement, convulsion</li> <li>- Système tégumentaire : Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse, myalgie, respiration sifflante</li> <li>- Hématologiques : Pancytopenie, leucopénie, test de Coombs direct</li> <li>- Troubles généraux / Organisme entier : frissons solennels</li> <li>- Gastro-intestinaux : Dysfonction hépatique</li> <li>- Insuffisance rénale : dysfonction ou insuffisance rénale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémolyse, anémie, leucopénie : rare</li> <li>-Céphalée : fréquente</li> <li>-Méningite aseptique, hypoesthésie, étourdisements : rare</li> <li>- Prurit oculaire : rare</li> <li>- Mal d'oreilles : rare</li> <li>- Tachycardie : rare</li> <li>- Hypertension artérielle : rare</li> <li>- Toux : rare</li> <li>- Nausées : fréquentes</li> <li>- Vomissements, douleur abdominale, gêne abdominale : rare</li> <li>- Eczéma : rare</li> <li>- Arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique ou raideur : rare</li> <li>- fièvre : Fréquente</li> <li>- Frissons, douleur thoracique, douleur, sensation de froid, fatigue, prurit au point de perfusion : rare</li> <li>- Élévation du taux d'enzymes hépatiques : rare</li> </ul> <p>Essais cliniques avec des personnes atteintes par un déficit immunitaire primaire ou un purpura thrombopénique immunologique</p> <p>(Effets rapportés chez <math>\geq 5\%</math> des sujets traités avec les IgIV.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Affections du sang et du système lymphatique : pancytopenie</li> <li>- Affections immunitaires : choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, angio-œdème, œdème facial, réaction allergique et hypersensibilité</li> <li>- Troubles métaboliques et nutritionnels : surcharge hydrique, hyponatrémie</li> <li>- Affections psychiatriques : agitation, confusion, anxiété et nervosité</li> <li>- Affections du système nerveux : coma perte de conscience, crise d'épilepsie, encéphalopathie, accident vasculaire cérébral, ictus, migraine, trouble de la parole, paresthésie, photophobie et tremblements</li> <li>- Affections cardiaques : infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angine de poitrine, brachycardie, palpitations et cyanose</li> <li>- Affections vasculaires : thrombose, insuffisance circulatoire périphérique ou collapsus, hypotension, phlébite et pâleur</li> <li>- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, bronchospasme, dyspnée, hypoxie et respiration sifflante</li> <li>- Affections gastro-intestinales : diarrhée</li> <li>- Affection hépatobiliaires : dysfonction hépatique</li> <li>-Affection de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, exfoliation de la peau, érythème, dermatite, eczéma, urticaire, eczéma érythémateux, alopecie et prurit.</li> <li>- Affection du système musculosquelettique et du tissu conjonctif : dorsalgie, douleur aux extrémités, douleur cervicale et spasmes musculaires</li> <li>- Affections rénales et urinaires : insuffisance rénale aiguë, néphropathie osmotique, douleur rénale</li> <li>- Affections générales et troubles au point d'administration : malaise thoracique, bouffées vasomotrices, malaise apparenté à la grippe, sensation de chaleur, œdème, hyperhidrose, malaise, léthargie, sensation de brûlure, réaction au point de perfusion</li> <li>- Examens exploratoires : diminution de la saturation en oxygène, fausse élévation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes,</li> </ul>
------------------------	---	--	---	---

				<p>résultat positif au test de Coomb</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésion, empoisonnement et complications interventionnelles : syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)</li> </ul>
<b>CUVITRU</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysfonction ou insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie tubulaire proximale, néphrose osmotique et décès</li> <li>- Hypersensibilité grave</li> <li>- Accidents thrombotiques et thromboemboliques notamment un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde</li> <li>- Syndrome de méningite aseptique</li> <li>- Hémolyse, anémie hémolytique différée</li> <li>- Œdème pulmonaire non cardiogénique</li> <li>- Interférence avec les analyses de laboratoire : hausse temporaire de divers anticorps donne lieu à des résultats faussement positifs de tests sérologiques</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Céphalées</li> <li>- Douleur oropharyngée</li> <li>- Toux, Nausées, Diarrhée, vomissements</li> <li>- Athralgie</li> <li>- Réactions locales (douleur ou érythème ou prurit ou enflure au point de perfusion)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique</li> <li>- Troubles cardiaques : tachycardie</li> <li>- Troubles du système nerveux : tremblement et paresthésie</li> <li>- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée et laryngospasme</li> <li>- Troubles généraux et réactions au point d'administration : réaction au point d'injection (comme l'induration et la chaleur) et inconfort thoracique</li> </ul>
<b>Hizentra®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rares cas : chute de pression artérielle associée à une réaction anaphylactique</li> <li>- Événements thrombotiques comme les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, embolis pulmonaire et thrombose veineuse profonde</li> <li>- Syndrome de méningites aseptique</li> <li>- Réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques potentiellement grave dans des rares cas chez les patients avec une déficience en IgA qui sont susceptible de développer des anticorps anti-IgA</li> <li>- Hémolyse, anémie hémolytique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction locale : enflure, rougeur, chaleur, douleur et démangeaison au site de perfusion</li> <li>- Maux de tête, diarrhée, douleur dorsale, nausées, douleur dans les extrémités, toux, éruption cutanée, vomissement, douleur abdominale, migraine, douleur, prurit, urticaire, fatigue et rhinopharyngite.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réactions locales (réaction, érythème, hématome, induration, inflammation, masse, oedème, douleur, prurit, démangeaisons, réaction, gale, enflure, ecchymose, kyste, eczéma, extravasation, irritation et nodule.)</li> <li>- maux de tête, érythème, prurit, toux, diarrhée, fatigue, lombalgies, nausées, douleur aux extrémités.</li> </ul>	<p>Les effets indésirables suivants ont été observés depuis la commercialisation de Hizentra. Cette liste n'inclut pas les réactions déjà rapportées dans les études cliniques de Hizentra :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles immunitaires : réactions anaphylactiques, comme une enflure du visage ou de la langue et un œdème pharyngé, une pyrexie, des frissons, des étourdissements, une hypertension/des variations de la pression artérielle, une sensation de malaise physique, une tachycardie et des bouffées congestives</li> <li>- Troubles du système nerveux : syndrome de méningite aseptique (SMA), tremblements, sensation de brûlure</li> <li>- Troubles généraux et affections au site d'administration : ulcère au site de perfusion</li> <li>- Troubles vasculaires : événements thromboemboliques, gêne thoracique (y compris une douleur thoracique)</li> <li>- Troubles respiratoires : dyspnée</li> <li>- Troubles hématologiques : hémolyse</li> </ul> <p>Les effets indésirables suivants ont été identifiés</p>

				<p>et signalés lors de l'utilisation post-homologation d'immunoglobuline :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles respiratoires : Apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), Syndrome respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI), cyanose, hypoxémie, œdème pulmonaire, bronchospasmes</li> <li>- Cardiovasculaire : Arrêt cardiaque, collapsus vasculaire, hypotension</li> <li>- Neurologique : Coma, évanouissement, convulsion</li> <li>- Système tégumentaire : Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse, myalgie, respiration sifflante</li> <li>- Hématologiques : Pancytopénie, leucopénie, test de Coombs direct</li> <li>- Troubles généraux / Organisme entier : frissons solennels</li> <li>- Gastro-intestinaux : Dysfonction hépatique,</li> <li>- Insuffisance rénale : Dysfonction ou insuffisance rénale</li> </ul>
<b>cutaquig®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction anaphylactique ainsi qu'une diminution de la tension artérielle.</li> <li>- Événements thromboemboliques tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et les thromboses veineuses profondes.</li> <li>- Syndrome de méningite aseptique</li> <li>-Hypersensibilité et réactions allergiques potentiellement sévères chez les patients présentant un déficit en IgA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction locale au site d'injection et fièvre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Réactions locales au site d'injection (érythème, rougeur, gonflement, prurit, oedème, douleurs, masse, ecchymose, induration, hématome, éruption cutanée, sensibilité douloureuse et sensation de chaleur) (42 patients / 59)</li> <li>- une fièvre (2 patients / 59)</li> <li>- Céphalée (1 patient / 59)</li> <li>-Distension abdominale (1 patient / 59)</li> <li>- Douleur abdominale (1 patient / 59)</li> <li>- Vomissements (1 patient / 59)</li> <li>- Myalgies (1 patient / 59)</li> <li>- Test de Coombs positif (1 patient / 59)</li> <li>- Présence d'hémoglobine libre (1 patient / 59)</li> </ul>	<p>Aucune expérience de sécurité post mise en marché pour cutaquig®.</p>

## ANNEXE G

### Modalités d'usage des IgIV et des IgSC provenant des guides de pratique clinique et des monographies de produits

**Tableau G-1 Modalités d'usage des IgIV et des IgSC provenant des guides de pratique clinique pour les déficits immunitaires primaire et secondaire**

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
<b>Déficit immunitaire primaire Général</b>					
Canada (2018)	<p><b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018</b></p> <p>Dose d'entretien :</p> <p>Pour les IgIV 0,4 à 0,6 g/kg ajustée selon le poids, répétée toutes les 4 semaines</p> <p>Pour les IgSC 0,1 à 0,5 g/kg ajustée selon le poids, répétée toutes les semaines.</p> <p>Le dosage peut être modifié afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'une valeur au moins minimum à la limite inférieure des IgG sériques spécifique à l'âge et au besoin du patient pour atteindre une efficacité clinique.</p> <p>Une dose supplémentaire de 0,4g/kg ajustée selon le poids corporel peut être administrée au cours du 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux sérique d'IgG est nettement réduit.</p> <p>En cas de maladie pulmonaire suppurative chronique, une dose d'IgIV de 0,4 à 0,8g/kg ajustée selon le poids ou une dose équivalente d'IgSC peut être donnée si la maladie n'est pas suffisamment contrôlée avec un niveau minimum d'IgG qui atteint la limite inférieur d'IgG sérique selon l'âge et la spécificité de l'état du</p>	<p>Les Ig sont recommandées pour prévenir les infections bactériennes.</p> <p><b>Catégorie de la recommandation Do.</b></p>	<p>Le diagnostic de déficit immunitaire primaire doit être établi par un médecin spécialiste dans ce domaine.</p> <p>Des tests fonctionnels doivent être réalisés pour établir un diagnostic pour les immunodéficiences communes variables et les maladies associées, les déficits en anticorps spécifiques et le déficit en sous-classe d'IgG.</p>	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	patient. Dans le cas d'un déficit spécifique en anticorps ou d'un déficit en sous-classe d'IgG, les IgIV doivent être ajustées en fonction des résultats cliniques uniquement, car le taux résiduel d'IgG n'est pas utile dans ces conditions.				
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation générale)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	Dose 0,4-0,6 g/kg tous les mois modifié selon les résultats cliniques dans le cas d'une immunodéficience primaire.	Les IgIV sont recommandées chez les patients avec une déficience spécifique aux anticorps et une greffe de cellules souches en cas d'échec de traitement par antibiotique ou d'infection récurrente bactérienne. <b>Niveau de recommandation grade C, de preuve level III</b>	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Après un diagnostic de déficit immunitaire primaire, il est important de commencer rapidement une thérapie de prévention, une thérapie de remplacement ou les deux ( <b>Force de la recommandation C</b> ). Les Ig comme thérapie de remplacement sont indiqués pour l'ensemble des déficits immunitaires primaires associés avec un défaut significatif de production d'anticorps. ( <b>Force de la recommandation B</b> ). (Recommander pour déficit immunitaire combiné, déficit immunitaire combiné sévère, syndrome de Wiskott-Aldrich, agammaglobulinémie, déficit immunitaire commun variable, autres déficits des anticorps, déficit en NEMO et autres déficits de l'immunité innée associés à un défaut de NF-κB, syndrome de WHIM; à considérer pour Ataxie télangiectasie, syndrome de DiGeorge, autres déficits immunitaires combinés avec un syndrome, certains déficits immunitaires associés à une dérégulation immunitaire, syndrome hyper IgE; Utilisation possible pour le déficit immunitaire associé à des auto-anticorps dirigé contre des cytokines).	Les patients recevant une thérapie par IgG doivent réaliser régulièrement une mesure de leurs taux d'IgG, un décompte cellulaire et un test chimique du sérum ( <b>Force de la recommandation D</b> ). Les patients avec un déficit immunitaire primaire diagnostiqué ou suspecté doivent être suivis par un immunologue clinicien avec une expérience pour ce type de maladie ( <b>Force de la recommandation F</b> ). Une approche multidisciplinaire doit être envisagée pour le traitement des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ( <b>Force de la recommandation F</b> ).	La fréquence d'évaluation dépend de l'âge du patient, mais généralement elle doit être réalisée au minimum tous les 6 à 12 mois. Un suivi plus fréquent est recommandé chez les jeunes enfants en croissance.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		Lors d'un faible taux d'IgG, un déficit en IgA n'est pas une contre-indication à l'utilisation des IgG ( <b>Force de la recommandation C</b> ).			
Shehata 2010	<p>Dose initiale entre 0,4 et 0,6 g/kg toutes les 4 semaines pour les <b>IgIV</b>. Dose initiale entre 0,1 et 0,15 g/kg toutes les semaines pour les <b>IgSC</b>. (<b>Force de la recommandation B, niveau de la preuve III</b>)</p> <p>S'il y a un dommage sur un organe, la dose et la fréquence du traitement peuvent être augmentées. La posologie des Ig doit être ajustée pour éviter le gaspillage inutile.</p>	<p>Les Ig sont recommandées pour les patients présentant un déficit immunitaire primaire avec un déficit en anticorps afin de réduire les infections (<b>Force de la recommandation A, niveau de la preuve I</b>).</p> <p>Les Ig sont utilisées pour diminuer le nombre d'hospitalisations et les dommages aux organes (<b>Force de la recommandation A, niveau de la preuve I à II-3</b>), pour améliorer la survie et la qualité de vie (<b>Force de la recommandation A, niveau de la preuve III</b>).</p> <p>Selon l'efficacité clinique pour réduire les infections, les IgSC et IgIV doivent être considérés de manière équivalente (<b>Force de la recommandation B, niveau de la preuve I et II</b>).</p> <p>Les patients et les médecins doivent savoir que la personne souffrant d'un déficit immunitaire primaire peut nécessiter un traitement de remplacement par Ig indéfiniment (<b>Force de la recommandation A, niveau de la preuve II-3</b>).</p> <p>Les vaccins inactivés ou recombinés ne sont ni contre-indiqués ni spécifiquement recommandés comme les patients recevant des Ig ont un niveau protecteur d'anticorps pour ces agents par le biais d'une immunisation passive (<b>Force de la recommandation B, niveau de la preuve III</b>). Le traitement par Ig ne doit pas être arrêté ou modifié lors de l'administration d'un vaccin (<b>Force de la recommandation A, niveau de la preuve III</b>).</p>	<p>L'objectif de ce traitement par Ig est d'atteindre un taux minimum d'IgG de 7g/L chez la plupart des patients (<b>Force de la recommandation B, niveau de la preuve III</b>).</p> <p>Tous les patients devraient atteindre un niveau minimum d'IgG de 5g/L.</p> <p>Pour les patients qui présentent une bonne réponse au traitement avec un taux IgG supérieur à 5g/l, mais inférieur à 7g/l, l'augmentation de la dose d'Ig pour atteindre un taux de 7g/l n'est pas nécessaire.</p> <p>Les conditions suivantes doivent conduire rapidement à une réévaluation du dosage des Ig avant la visite annuelle : n'importe quelle infection sévère, absence de réduction attendue de la fréquence ou de la gravité des infections, échec continu chez les enfants, ou développement de complication auto-immune (<b>Force de la recommandation B, niveau de la preuve III</b>).</p>	<p>Les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire doivent être suivis par un médecin spécialiste du domaine (<b>Force de la recommandation B, niveau de la preuve III</b>). Le dosage des IgG est mesuré tous les 3 à 6 mois chez les enfants et tous les 6 à 12 mois chez les adultes (<b>Force de la recommandation B, niveau de la preuve III</b>). Le taux d'IgG est généralement stabilisé après 3 à 4 mois de traitement avec les IgIV. Le suivi du taux d'IgG permet l'ajustement du dosage des Ig. Le dosage des IgG peut être plus régulièrement réalisé si la situation clinique change (ex augmentation du nombre d'infections...)</p>	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
<b>1-Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale</b>					
<b>Déficit immunitaire combiné sévère</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	<p>Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est &lt;4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose de 2g/kg (IgIV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p> <p>La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l.</p> <p>Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour</p>	Les Ig sont recommandés (universellement) pour les patients qui ont un diagnostic d'agammaglobulinémie lié au chromosome X, déficit immunitaire commun variable, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, syndrome hyper IgM et immunodéficience sévère des cellules T. <b>(Niveau de la preuve catégorie 2a)</b>	Les échantillons de sang pour le test des IgG doivent être prélevés à deux reprises, à au moins une heure d'intervalle et au moins un échantillon lorsque le patient n'est pas infecté. Lors de la révision du traitement, les taux IgG, IgA et IgM sont mesurés ainsi que les antécédents d'infection et un diagnostic de déficit immunitaire primaire a dû être confirmé.	Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig. Si un diagnostic a été initialement suspecté, une confirmation sera nécessaire pour poursuivre le traitement en Ig.	n.d.



GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.				
R-U (2011)	Dose initiale 0,4 à 0,6g/kg par mois. La dose peut être augmentée en se basant sur les résultats cliniques.	Les Ig devraient être considérées comme un ajout important à la greffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère surtout chez les enfants. La durée du traitement devrait être basée sur la reconstitution de la fonction des lymphocytes B après la greffe, et ceci de manière individuelle. <b>(Niveau de la recommandation Grade C, niveau de la preuve III)</b>	n.d.	Évaluation du traitement chaque année	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	La thérapie de remplacement par IgG est recommandée pour les patients avec un déficit immunitaire combiné sévère ou suspecté <b>(Force de la recommandation C)</b> .	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Déficit immunitaire combiné</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est <4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose de 2g/kg (IgIV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un	Les Ig sont recommandés (universellement) pour les patients qui ont un diagnostic d'agammaglobulinémie lié au chromosome X, déficit immunitaire commun variable, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, syndrome hyper IgM et immunodéficience sévère des cellules T. <b>(Niveau de la preuve catégorie 2a)</b>	Les échantillons de sang pour le test des IgG doivent être prélevés à deux reprises, à au moins une heure d'intervalle et au moins un échantillon lorsque le patient n'est pas infecté. Lors de la révision du traitement, les taux IgG, IgA et IgM sont mesurés ainsi que les antécédents d'infection et un diagnostic de déficit immunitaire	Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig. Si un diagnostic a été initialement suspecté, une confirmation sera	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p> <p>La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l. Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p>		primaire a dû être confirmé.	nécessaire pour poursuivre le traitement en Ig.	
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Toutes les thérapies administrées aux patients atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère doivent être considérées pour les patients atteints d'un déficit immunitaire combiné ( <b>Force de la recommandation C</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
<b>2-Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques</b>					
<b>Syndrome de Wiskott-Aldrich</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	<p>Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est &lt;4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose de 2g/kg (IgIV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p> <p>La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l.</p> <p>Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour</p>	<p>Les Ig sont recommandés (universellement) pour les patients qui ont un diagnostic d'agammaglobulinémie lié au chromosome X, déficit immunitaire commun variable, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, syndrome hyper IgM et immunodéficience sévère des cellules T. <b>(Niveau de la preuve catégorie 2a)</b></p>	<p>Les échantillons de sang pour le test des IgG doivent être prélevés à deux reprises, à au moins une heure d'intervalle et au moins un échantillon lorsque le patient n'est pas infecté. Lors de la révision du traitement, les taux IgG, IgA et IgM sont mesurés ainsi que les antécédents d'infection et un diagnostic de déficit immunitaire primaire a dû être confirmé.</p>	<p>Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig. Si un diagnostic a été initialement suspecté, une confirmation sera nécessaire pour poursuivre le traitement en Ig.</p>	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.				
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Le traitement des personnes atteintes par ce syndrome doit inclure un traitement de remplacement par IgG ( <b>Force de la recommandation C</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Défaut de la réparation de l'ADN</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	L'usage des antibiotiques en prophylaxie, un traitement de remplacement par IgG ou les deux sont indiqués pour les patients atteints d'ataxie télangiectasie ou d'autres pathologies présentant un défaut de réparation de l'ADN et avec une augmentation de la susceptibilité aux infections ( <b>Force de la recommandation C</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
<b>Dysplasie immuno-osseuse</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Le traitement médical pour cette maladie doit inclure un traitement de prophylaxie par antibiotique et un traitement de remplacement par IgG, appropriés selon la sévérité du déficit immunitaire ( <b>Force de la recommandation C</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Syndrome d'hyper IgE</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Les patients présentant un déficit en DOCK8 et une production faible d'anticorps doivent recevoir un traitement de remplacement par IgG ( <b>Force de la recommandation C</b> ). L'utilisation des IgIV ou IFN- $\gamma$ chez les patients atteints d'un syndrome d'hyper IgE de type 1 (mutation autosomale dominante) (NB : syndrome de Job ou syndrome de Buckley) peut être utile dans certains cas ( <b>Force de la recommandation C</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
Perez 2017	n.d.	Recommandation de l'usage des Ig pour les déficits primaires associé à un syndrome d'hyper IgE avec un bénéfice défini ( <b>Force de la recommandation D, catégorie de la preuve IV</b> ). Recommandation de l'usage des Ig pour les déficits primaires dus à un déficit en DOCK8	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		associé avec un déficit en anticorps avec un bénéfice défini ( <b>Force de la recommandation D, catégorie de la preuve IV</b> ).			
<b>Dysplasie ectodermique hypohidrotique avec une immunodéficience</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Les patients avec un déficit en NEMO doivent recevoir un traitement de remplacement en IgG ( <b>Force de la recommandation C</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
Perez 2017	n.d.	Recommandation de l'usage des Ig pour les déficits primaires avec un déficit en NEMO et un déficit en anticorps avec un bénéfice défini ( <b>Force de la recommandation D, catégorie de la preuve IV</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Syndrome de DiGeorge</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Habel 2014	n.d.	Antifongique, antiviraux, antipneumocystique et des Ig doivent être commencés en cas de trouble immunitaire. ( <b>Force de la recommandation B, C</b> )	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
<b>3-Déficits en anticorps</b>					
<b>Agammaglobulinémie (absence de lymphocytes B)</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	<p>Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est &lt;4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose de 2g/kg (IgIV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p> <p>La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l.</p> <p>Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour</p>	<p>Les Ig sont recommandés (universellement) pour les patients qui ont un diagnostic d'agammaglobulinémie lié au chromosome X, déficit immunitaire commun variable, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, syndrome hyper IgM et immunodéficience sévère des cellules T. <b>(Niveau de la preuve catégorie 2a)</b></p>	<p>Les échantillons de sang pour le test des IgG doivent être prélevés à deux reprises, à au moins une heure d'intervalle et au moins un échantillon lorsque le patient n'est pas infecté. Lors de la révision du traitement, les taux IgG, IgA et IgM sont mesurés ainsi que les antécédents d'infection et un diagnostic de déficit immunitaire primaire doit être fait.</p>	<p>Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig. Si un diagnostic a été initialement suspecté, une confirmation sera nécessaire pour poursuivre le traitement en Ig.</p>	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.				
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	L'agammaglobulinémie doit être traitée agressivement avec des antimicrobiens, un traitement de remplacement par IgG avec une attention particulière pour l'état des poumons ( <b>Force de la recommandation C</b> ). Une méningo-encéphalite virale due à l'entérovirus chez les patients atteints d'agammaglobulinémie doit être traitée avec une forte dose d'IgIV avec une mesure des anticorps dirigés contre le virus ( <b>Force de la recommandation C</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
Perez 2017	n.d.	Recommandation de l'usage des Ig pour les déficits immunitaires primaires associés à une absence de cellules B avec un bénéfice défini ( <b>Force de la recommandation B, catégorie de la preuve IIb</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Déficit immunitaire commun variable</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est <4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose de 2g/kg (IgIV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose	Les Ig sont recommandées pour cette pathologie chez des patients âgés de plus de 4 ans, ET avec la preuve d'une diminution marquée des IgG et des IgA avec ou sans un faible taux d'IgM et dont la cause d'une hypogammaglobulinémie secondaire a été exclue, ET avec un échec documenté de la production anticorps après un vaccin conjugué ou non conjugué contre le	Démontrer les avantages cliniques du traitement. Lors de la révision du traitement, les taux IgG, IgA et IgM sont mesurés ainsi que les antécédents d'infection et un diagnostic de déficit immunitaire commun variable doit être fait.	Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig.	n.d.



GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p> <p>La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l.</p> <p>Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p>	<p>pneumocoque ou suite à un vaccin inactivé, OU un taux d'IgG inférieure à 2g/L et un retard dans le remplacement des Ig présentant un risque significatif d'infection, OU chez les patients avec une absence d'hémagglutinines, OU chez les patients présentant peu de lymphocytes B mémoire à commutation de classe, ET chez les patients qui démontrent une susceptibilité accrue aux infections OU chez les patients qui présentent des manifestations auto-immunes, une maladie granulomateuse, une lymphoprolifération polyclonale inexplicée ou qui a un membre de sa famille atteint d'un déficit en anticorps. <b>(Niveau de la preuve catégorie 2a)</b></p>			
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Bonilla 2015	n.d.	Les patients atteints d'un déficit immunitaire commun variable doivent être traités de manière agressive avec des antimicrobiens, un traitement de remplacement par IgG avec une attention particulière pour l'état des poumons ( <b>Force de la recommandation C</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
Perez 2017	n.d.	Recommandation de l'usage des Ig pour les déficits immunitaires primaires associés avec une hypogammaglobulinémie et une altération de la production anticorps spécifique avec un bénéfice défini ( <b>Force de la recommandation B, catégorie de la preuve IIb</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
Hill 2017	n.d.	Les patients recevant des stéroïdes, des immunosuppresseurs ou une splénectomie doivent recevoir un traitement d'entretien par IgIV ( <b>Force de la recommandation C, catégorie de la preuve 1</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Déficit sélectif en IgA</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Les IgIV peuvent être bénéfiques pour de rares patients atteints d'un déficit sélectif en IgA ( <b>Force de la recommandation C</b> ). IgIV sont à considérer chez des patients présentant des infections récurrentes qui affectent négativement leur qualité de vie et dont les thérapies agressives par antibiotiques et l'antibioprophylaxie ont échoué ou qui conduit à des effets secondaires intolérables ou avec une hypersensibilité aux antibiotiques.	n.d.	n.d.	n.d.
Perez 2017	n.d.	Les Ig sont recommandées dans les patients présentant un déficit sélectif en sous-classe d'IgA, toutefois ce traitement semble peu susceptible d'être bénéfique ( <b>Force de la</b>	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<b>recommandation D, catégorie de la preuve IV).</b>			
<b>Déficit en sous-classe d'IgG</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	<p>Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est &lt;4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose de 2g/kg (IgIV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines. La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l. Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une</p>	<p>Les IgIV sont recommandées chez les patients recevant actuellement un traitement par Ig pour un diagnostic de sous-classe d'IgG, et dont le diagnostic est confirmé par arrêt du traitement par Ig. Les patients peuvent déjà recevoir un traitement au IgG financé dans le cadre des arrangements nationaux pour le sang en Australie, présentant des infections récurrentes et/ou persistantes malgré un traitement de prophylaxie par des antibiotiques oraux, ET une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire suppurée ET chez lesquels un bénéfice clinique a été démontré au cours des 12 derniers mois, mais avec au moins deux infections nécessitant des antibiotiques, ET pour lesquels une évaluation des Ig débutera en septembre ou octobre ou contre-indiquée sur le plan médical pour des raisons de sécurité et chez qui un deuxième immunologiste à confirmer l'éligibilité au traitement par Ig.</p> <p><b>(Niveau de la preuve catégorie 4a, information insuffisante)</b></p> <p>Les Ig doivent être considéré chez les patients qui ont une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire suppurée.</p>	<p>Après un essai du traitement par Ig, les patients peuvent prétendre à un nouveau traitement par Ig sous conditions d'autres critères d'immunodéficiência, en fonction des résultats d'une évaluation immunitaire ultérieure, ou rarement sous condition d'un déficit en anticorps spécifique à la réémergence d'une infection grave et nécessitant une hospitalisation. Durant la période d'analyse, le patient a démontré des bénéfices cliniques, les historiques d'infection ont été surveillés, et une période d'essais d'arrêt du traitement pourra débuter en septembre ou octobre ou peut être aussi contre indiquée sur le plan médical pour des raisons de sécurité.</p>	<p>Examen régulier par un immunologue ou un pneumologue est requis au moins tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig. Une période d'élimination des Ig de 4 à 6 mois est nécessaire pour permettre une évaluation précise. Les antibiotiques en prophylaxie peuvent être considérés comme couvrant la période d'arrêt du traitement par Ig. En principe, les IgIV ne doivent être poursuivis ou renouvelés uniquement si le bénéfice clinique est démontré.</p>	<p>L'arrêt du traitement doit être considéré après 12 mois de traitement. Le traitement doit être prolongé si nécessaire pour permettre l'arrêt du traitement en septembre/octobre, avec une évaluation clinique et/ou immunologique répétée avant le début du traitement.</p>

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.				
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Le traitement des déficits en sous-classe d'IgG doit suivre celui pour les déficits sélectifs en IgA et les déficits en anticorps ( <b>Force de la recommandation C</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
Perez 2017	n.d.	Les Ig sont recommandées dans les patients présentant un déficit en sous-classe d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3) associé à des infections récurrentes, car ce traitement peut fournir des avantages ( <b>Force de la recommandation C, catégorie de la preuve III</b> ). Les Ig sont recommandées dans les patients présentant un déficit en sous-classe d'IgG4, toutefois ce traitement semble peu susceptible d'être bénéfique ( <b>Force de la recommandation D, catégorie de la preuve IV</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Déficit en anticorps</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est <4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose de 2g/kg (IgIV ou IgSC) à tout	Les Ig sont recommandées chez les patients présentant un faible taux d'IgG, un taux normal d'IgA, avec ou sans taux faible d'IgM et dont la cause d'une hypogammaglobulinémie secondaire a été exclue, chez des patients âgés de plus de 4 ans, ET avec un échec documenté de la	Démontrer les avantages cliniques du traitement. Lors de la révision du traitement, les taux IgG, IgA et IgM sont mesurés ainsi que les antécédents d'infection et un diagnostic	Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour	L'arrêt du traitement doit être considéré après 12 mois de traitement. Si le taux sérique d'IgM et IgA augmente et s'il est proche de la normale, cela peut suggérer un

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p> <p>La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l.</p> <p>Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p>	<p>production anticorps après un vaccin conjugué ou non conjugué contre le pneumocoque ou suite à un vaccin inactivé, OU un taux d'IgG inférieure à 2g/L et un retard dans le remplacement des Ig présentant un risque significatif d'infection, OU chez les patients avec une absence d'hémagglutinines, OU le patient présente peu de lymphocytes B mémoire à commutation de classe, ET chez les patients qui démontrent une susceptibilité accrue aux infections OU chez les patients qui présentent des manifestations auto-immunes, une maladie granulomateuse, une lymphoprolifération polyclonale inexplicée ou qui a un membre de sa famille atteint d'un déficit en anticorps. Les Ig doivent être considéré chez les patients qui ont une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire suppurée. <b>(Niveau de la preuve catégorie 2a)</b></p>	<p>de déficit en anticorps spécifique doit être fait.</p>	<p>la poursuite du traitement par Ig. Une période d'élimination des Ig de 4 à 6 mois est nécessaire pour permettre une évaluation précise. Les antibiotiques en prophylaxie peuvent être considérés comme couvrant la période d'arrêt du traitement par Ig.</p>	<p>retour du système immunitaire et un essai d'arrêt du traitement peut être envisagé si le patient va bien. Arrêt du traitement à l'essai peut-être entrepris, chez les patients avec un niveau normal d'IgA, d'IgM et dont les IgG sont également susceptibles d'être normale. Le traitement doit être prolongé si nécessaire pour permettre l'arrêt du traitement en septembre/octobre, avec une évaluation clinique et/ou immunologique répétée avant le début du traitement.</p>

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
R-U (2011)	Dose initiale 0,4 à 0,6g/kg par mois. La dose peut être augmentée en se basant sur les résultats cliniques.	Le traitement de remplacement des Ig est recommandé chez les patients présentant des symptômes significatifs, symptomatiques, défauts primaires de la production d'anticorps ou la fonction et est adapté à chaque individu dans le but de maintenir un taux minimum sérique d'IgG à un niveau normal selon l'âge du patient ( <b>Recommandation Grade B, Niveau de la preuve IIb</b> ). Le diagnostic doit être établi par un immunologue.	n.d.	Évaluation du traitement chaque année	n.d.
<b>Déficit en isotype</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est <4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose de 2g/kg (IglV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique supprimée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.	Les IgIV sont recommandées chez les nouveaux patients et chez ceux qui n'ont jamais testé le traitement par Ig, présentant des infections récurrentes et/ou persistantes malgré un traitement de prophylaxie par des antibiotiques oraux, ET un échec documenté de la réponse à un vaccin conjugué ou non conjugué aux pneumocoques ou à un vaccin inactivé. Les Ig doivent être considéré chez les patients qui ont une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire supprimée. <b>(Niveau de la preuve catégorie 4a, information insuffisante)</b> Les IgIV sont recommandées chez les patients présentant un déficit avéré en anticorps spécifique ou recevant un traitement par Ig pour un diagnostic de déficit en sous-classe d'IgG, avec une infection potentiellement mortelle au cours des 12 derniers mois OU avec au moins 2 infections sérieuses dans les 6 derniers mois qui ont requis plus qu'un traitement antibiotique standard. Les Ig doivent être considéré chez les patients qui ont une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire supprimée.	Après un essai du traitement par Ig, les patients peuvent prétendre à un nouveau traitement par Ig sous conditions d'autres critères d'immunodéficience, en fonction des résultats d'une évaluation immunitaire ultérieure, ou rarement sous condition d'un déficit en anticorps spécifique à la réémergence d'une infection grave et nécessitant une hospitalisation. Durant la période d'analyse, le patient a démontré des bénéfices cliniques, les historiques d'infection ont été surveillés, et une période d'essais d'arrêt du traitement pourra débuter en septembre ou octobre ou peut être aussi contre indiquée sur le plan médical pour des raisons de sécurité.	Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig. Une période d'élimination des Ig de 4 à 6 mois est nécessaire pour permettre une évaluation précise. Les antibiotiques en prophylaxie peuvent être considérés comme couvrant la période d'arrêt du traitement par Ig.	L'arrêt du traitement doit être considéré après 12 mois de traitement. Le traitement doit être prolongé si nécessaire pour permettre l'arrêt du traitement en septembre/octobre, avec une évaluation clinique et/ou immunologique répétée avant le début du traitement.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l.</p> <p>Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p>				
R-U (2011)	Dose initiale 0,4 à 0,6g/kg par mois. La dose peut être augmentée en se basant sur les résultats cliniques.	Les Ig sont recommandées chez les patients présentant un déficit en anticorps spécifiques en cas d'échec d'un traitement prophylactique aux antibiotiques suite à une infection sévère, persistante, opportuniste ou récurrente. ( <b>Niveau de la recommandation Grade C, niveau de la preuve III</b> ). Le traitement doit être approuvé par un immunologue et il doit avoir présence d'une infection bactérienne sévère, persistante, opportuniste ou récurrente malgré un traitement continu par un antibiotique oral pendant 3 mois et il doit avoir été documenté qu'un vaccin non conjugué contre le pneumocoque ou un autre polysaccharide a été un échec, car la réponse en anticorps sérique n'a pas été adéquate.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Les patients atteints d'un déficit en anticorps peuvent bénéficier d'une immunisation supplémentaire avec des vaccins antipneumococciques conjugués, une utilisation intensive d'antibiotique et pour certains cas d'un traitement de	n.d.	n.d.	Interruption du traitement après 1 ou 2 ans chez les patients qui ont bien répondu au traitement de remplacement des IgG,

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		remplacement par IgG ( <b>Force de la recommandation C</b> ). Le choix du traitement doit être basé sur la classification immunologique du déficit spécifique en anticorps légers, modérés, graves et à mémoire. Le groupe avec un phénotype léger peut être suivi cliniquement. Toutefois, les IgIV peuvent être nécessaires si les patients ne répondent pas aux traitements médicaux.			qui sont jugés stables et qui ne sont pas susceptibles de développer des infections récurrentes et sévères, pendant une période de 4 à 6 mois avant d'être réévalués.
Perez 2017	n.d.	Recommandation de l'usage des Ig pour les déficits immunitaires primaires avec un taux normal en IgG et un déficit en production d'anticorps spécifique avec un possible bénéfice ( <b>Force de la recommandation C, catégorie de la preuve III</b> ). Recommandation de l'usage des Ig chez les patients présentant un déficit sélectif en anticorps avec un phénotype mémoire, car ce traitement peut fournir des avantages ( <b>Force de la recommandation D, catégorie de la preuve IV</b> ). Les Ig sont recommandées dans les patients présentant un déficit d'IgM ou IgE, toutefois ce traitement semble peu susceptible d'être bénéfique ( <b>Force de la recommandation D, catégorie de la preuve IV</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Hypogammaglobulinémie transitoire chez l'enfant</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie 2018	Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est <4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose de 2g/kg (IgIV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un	La majorité des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire n'ont pas besoin d'un traitement par Ig. Toutefois, si l'enfant a une infection récurrente suppurative qui menace la fonction d'un organe, l'examen par un immunologue est recommandé aux fins d'un traitement par Ig. Certains enfants peuvent avoir besoin d'un traitement durant les mois d'hiver seulement et d'autres bénéficieront d'une prolongation du traitement. Les Ig sont recommandées chez les enfants de moins de 4 ans lors de l'établissement du	Les échantillons de sang pour le test des IgG doivent être prélevés à deux reprises, à au moins une heure d'intervalle et au moins un échantillon lorsque le patient n'est pas infecté. Lors de la révision du traitement, les taux IgG, IgA et IgM sont mesurés ainsi que les antécédents d'infection et un diagnostic d'hypogammaglobulinémie	Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig.	L'arrêt du traitement doit être considéré au moins après 24 mois de traitement. Si le taux sérique d'IgM et IgA augmente et s'il est proche de la normale, cela peut suggérer un retour du système immunitaire et un essai d'arrêt du traitement peut être envisagé si le patient va bien. Arrêt du



GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p> <p>La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l.</p> <p>Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p>	<p>diagnostic, ET avec des preuves évidentes d'une diminution du taux IgG et pour lequel les causes d'une hypogammaglobulinémie secondaire ont été exclues, ET qui présentent une augmentation de la susceptibilité aux infections qui a été démontrée. <b>(Niveau de la preuve catégorie 2a)</b></p>	<p>transitoire à l'enfance.</p>		<p>traitement à l'essai peut-être entrepris, chez les patients avec un niveau normal d'IgA, d'IgM et dont les IgG sont également susceptibles d'être normale. Le traitement doit être prolongé si nécessaire pour permettre l'arrêt du traitement en septembre/octobre, avec une évaluation clinique et/ou immunologique répétée avant le début du traitement.</p>
R-U (2011)	n.d.	<p>Les Ig peut être nécessaire chez un certain nombre groupe d'enfant avec un retard physiologique prolongé de production d'immunoglobuline native. Lorsque les Ig sont requis, la durée du traitement doit être définie avant l'initiation du traitement. <b>(Force de la recommandation Grade C, Niveau de la preuve III)</b></p>	n.d.	Évaluation du traitement chaque année	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Bonilla 2015	n.d.	Le suivi des enfants atteints d'hypogammaglobulinémie transitoire doit être basé sur une évaluation des déficits en anticorps ( <b>Force de la recommandation C</b> ). Si le traitement prophylactique par antibiotique a échoué ou mal toléré, certains patients peuvent bénéficier d'un traitement de remplacement des IgG particulièrement durant la saison où les maladies respiratoires sont fréquentes. Lorsque le taux d'IgA, d'IgM ou des deux sont faibles, un traitement par remplacement des IgG peut être commencé et le taux en Ig doit être mesuré régulièrement.	n.d.	n.d.	Une augmentation du taux des IgG à un niveau normal peut être un signe d'arrêt du traitement. Le traitement est arrêté puis le patient devra être réévalué après 3 à 6 mois.
Perez 2017	n.d.	Recommandation de l'usage des Ig pour les hypogammaglobulinémie transitoire chez l'enfant, car ce traitement peut fournir des avantages ( <b>Force de la recommandation C, catégorie de la preuve IIb-III</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Syndrome d'hyper IgM</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est <4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose de 2g/kg (IglV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée	Les Ig sont recommandés (universellement) pour les patients qui ont un diagnostic confirmé ou suspecté pour une immunodéficience primaire associé à des preuves d'hypogammaglobulinémie. ( <b>Niveau de la preuve catégorie 2a</b> )	Les échantillons de sang pour le test des IgG doivent être prélevés à deux reprises, à au moins une heure d'intervalle et au moins un échantillon lorsque le patient n'est pas infecté. Lors de la révision du traitement, les taux IgG, IgA et IgM sont mesurés ainsi que les antécédents d'infection et un diagnostic d'un syndrome hyper IgM.	Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig. Si un diagnostic a été initialement suspecté, une confirmation sera nécessaire pour poursuivre le traitement en Ig.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p> <p>La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l.</p> <p>Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p>				
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>4-Déficits immunitaires associés à une dérégulation immunitaire</b>					
<b>Syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est < 4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose	Les Ig sont recommandés (universellement) pour les patients qui ont un diagnostic confirmé ou suspecté pour une immunodéficience primaire associé à des preuves d'hypogammaglobulinémie. <b>(Niveau de la preuve catégorie 2a)</b>	Les échantillons de sang pour le test des IgG doivent être prélevés à deux reprises, à au moins une heure d'intervalle et au moins un échantillon	Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>de 2g/kg (IgIV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p> <p>La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l.</p> <p>Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p>		<p>lorsque le patient n'est pas infecté. Lors de la révision du traitement, les taux IgG, IgA et IgM sont mesurés ainsi que les antécédents d'infection et un diagnostic de déficit immunitaire commun variable doit être fait.</p>	<p>est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig. Si un diagnostic a été initialement suspecté, une confirmation sera nécessaire pour poursuivre le traitement en Ig.</p>	

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Les IgIV doivent être donnés aux patients avec un syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, une hypogammaglobulinémie et des infections ( <b>Force de la recommandation C</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>5-Déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires, de leur fonction ou des deux</b>					
<b>6-Défauts dans l'immunité intrinsèque et innée</b>					
<b>Prédisposition aux infections bactériennes invasives (déficit en IRAK4, Myd88...)</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Les patients atteints par cette maladie doivent être rapidement dirigés vers un traitement et une prévention des infections ( <b>Force de la recommandation C</b> ). (antibioprophylaxie, hyperimmunisation et traitement de remplacement des IgG) Si la réponse au vaccin est faible le traitement de remplacement des IgG doit être considéré.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Susceptibilité prédominante aux infections virales</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Le traitement du syndrome de WHIM doit inclure un traitement de remplacement en IgG, G-CSF ou les deux afin de réduire l'incidence des infections ( <b>Force de la recommandation C</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
<b>7- Maladies auto-inflammatoires</b>					
<b>Interféronopathie de type 1</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bonilla 2015	n.d.	Le traitement pour les interféronopathie de type 1 doit être directement dirigé vers les infections et les complications auto-immunes ( <b>Force de la recommandation C</b> ). (prednisone, IgIV et azathioprine)	n.d.	n.d.	n.d.
<b>8- Déficit du complément</b>					
<b>9-Phénocopies des déficits immunitaires primaires</b>					
<b>Thymome avec une hypogammaglobulinémie (syndrome de Good)</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est <4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminée, une dose de 2g/kg (IgIV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie	Les IgIV sont recommandées chez les patients présentant un thymome associé avec une hypogammaglobulinémie. ( <b>Niveau de la preuve catégorie 4a, information insuffisante</b> ). Les patients présentant une hypogammaglobulinémie avec un taux d'IgG < 4g/L indépendamment de la fréquence et de la gravité des infections OU avec un taux d'IgG > 4 g/kg, mais inférieure à la valeur de référence des IgG dépendamment de l'âge et avec au moins une infection pouvant mettre la vie du patient en danger au cours des 12 derniers mois OU avec un taux d'IgG > 4 g/kg, mais inférieure à la valeur de référence des IgG dépendamment de l'âge et avec au moins deux infections sérieuses durant les 6 derniers mois qui ont requis plus qu'un traitement antibiotique standard ET dont la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être	Les taux d'IgG sériques doivent être mesurés à deux reprises à au moins 1h d'intervalle et avec au moins un échantillon prélevé lorsque le patient ne présente pas d'infection. Les taux sériques d'IgA et d'IgM doivent être fournis pour permettre l'évaluation de la récupération immunitaire au moment de l'examen. Les taux d'IgG, IgM et IgA sériques sont mesurés et l'historique des infections est documenté et une période d'essais d'arrêt du traitement pourra débuter en septembre ou octobre ou peut être aussi	Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig.	L'arrêt du traitement doit être considéré après 12 mois de traitement. Si le taux d'IgM et IgA dans le sérum tend à augmenter et à se normaliser, ceci peut suggérer un rétablissement du système immunitaire et un essai d'arrêt du traitement peut être envisagé si le patient va bien. Si le patient a des taux normaux d'IgM et d'IgA avec un taux d'IgG qui tend à être normal, un essai d'arrêt du traitement peut être envisagé. Le traitement doit être prolongé si

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p> <p>La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est &lt; 4 g/l.</p> <p>Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.</p>	inversée OU est contre indiquée.	contre indiquée sur le plan médical pour des raisons de sécurité.		nécessaire pour permettre l'arrêt du traitement en septembre/octobre, avec une évaluation clinique et/ou immunologique répétée avant le début du traitement.
R-U (2011)	Dose initiale 0,4 à 0,6g/kg par mois. La dose peut être augmentée en se basant sur les résultats cliniques.	Les Ig sont recommandées chez les patients atteints d'un thymome associé avec une déplétion profonde en lymphocyte B et/ou avec un déficit significatif en anticorps ( <b>Recommandation Grade C, niveau de la preuve III</b> ).	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Déficit immunitaire secondaire Général</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018</b> Dose d'entretien : Pour les IgIV 0,4 à 0,6 g/kg ajustée selon le poids, répétée toutes les 4	Les Ig sont recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical. <b>Catégorie de la recommandation Do.</b>	L'utilisation continue des Ig doit être basée sur des mesures objectives d'efficacité du traitement établies avant le début de	Ces mesures doivent être évaluées durant les 6 mois après l'initiation du	Si l'efficacité clinique n'a pas été atteinte, le traitement par Ig doit être interrompu. L'arrêt du traitement par Ig peut

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>semaines</p> <p>Pour les IgSC 0,1 à 0,5 g/kg ajustée selon le poids, répétée toutes les semaines.</p> <p>Le dosage peut être modifié afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'une valeur au moins minimum à la limite inférieure des IgG sériques spécifique à l'âge et au besoin du patient pour atteindre une efficacité clinique.</p> <p>Une dose supplémentaire de 0,4g/kg ajustée selon le poids corporel peut être administrée au cours du 1<sup>e</sup> mois de traitement si le taux sérique d'IgG est nettement réduit.</p> <p>En cas de maladie pulmonaire suppurative chronique, une dose d'IgIV de 0,4 à 0,8g/kg ajustée selon le poids ou une dose équivalente d'IgSC peut être donnée si la maladie n'est pas suffisamment contrôlée avec un niveau minimum d'IgG qui atteint la limite inférieure d'IgG sérique selon l'âge et la spécificité de l'état du patient.</p>	<p>L'hypogammaglobulinémie secondaire relative à une autre maladie ou à un traitement médical (incluant la greffe de cellules souches hématopoïétiques) ont les caractéristiques suivantes :</p> <p>1- Taux d'IgG inférieure au taux minimum limite selon les spécificités du patient lors de 2 occasions séparées.</p> <p>ET</p> <p>2- Associé à au moins un élément suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une infection bactérienne invasive ou mettant en danger (ex : pneumonie, méningite ou septicémie) au de l'année précédente</li> <li>- une infection bactérienne et récurrente</li> <li>- bronchiectasie cliniquement active confirmée par un examen radiologique</li> <li>- évaluation réalisée par un médecin spécialiste en immunodéficience indiquant un défaut important en anticorps spécifiques dont le traitement par Ig pourrait être bénéfique.</li> </ul>	celui-ci.	traitement et au moins une fois par an par la suite par un médecin spécialisé dans les immunodéficiences.	être possible en fonction de l'état de la maladie sous-jacente.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation générale)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	Dose initiale 0,4 g/kg par mois modifié pour atteindre un niveau minimum d'IgG au moins au niveau de la limite inférieure de la page de référence des IgG sériques spécifique à l'âge.	Les Ig sont recommandées en cas de déficit immunitaire secondaire si la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée, ou si l'inversion est contre-indiquée avec des infections sévères aux bactéries encapsidées sont persistantes malgré une thérapie antibiotique en prophylaxie. <b>(Niveau de la recommandation Grade C, niveau de la preuve III)</b> Les infections bactériennes sévères ou récurrentes sont toujours présentes malgré une thérapie aux antibiotiques oraux pendant 3 mois consécutifs. Le taux IgG est	n.d.	Évaluation du traitement chaque année	n.d.



GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		inférieur à 5g/L. Documentation d'un échec aux vaccins non conjugués au pneumocoque ou à un autre polysaccharide.			
<b>Déficit immunitaire secondaire</b>					
<b>Iatrogène : hypogammaglobulinémie suite à un traitement</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est <4 g/L. Dans le cas d'une infection d'entérovirus disséminées, une dose de 2g/kg (IgIV ou IgSC) à tout stade de la maladie est recommandée en plus de la dose d'entretien afin de gérer l'infection. Dose d'entretien, 0,4 – 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines. La dose de départ recommandée pour IgSC est de 0,4g/kg durant le 1 <sup>er</sup> mois de traitement si le taux d'IgG est < 4 g/l. Dose d'entretien 0,1 – 0,15 g/kg afin d'atteindre un niveau minimum	Les IgIV sont recommandées chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie suite à un traitement de déplétion des lymphocytes B lors d'infections bactériennes sévères et récurrentes ou lors d'une infection disséminée par un enterovirus. ( <b>Niveau de la preuve catégorie 4a, information insuffisante</b> ). Les patients présentant une hypogammaglobulinémie avec un taux d'IgG < 4g/L indépendamment de la fréquence et de la gravité des infections OU avec un taux d'IgG > 4 g/kg mais inférieure à la valeur de référence des IgG dépendamment de l'âge et avec au moins une infection pouvant mettre la vie du patient en danger au cours des 12 derniers mois OU avec un taux d'IgG > 4 g/kg mais inférieure à la valeur de référence des IgG dépendamment de l'âge et avec au moins deux infections sérieuses durant les 6 derniers mois qui ont requis plus qu'un traitement antibiotique standard OU la preuve d'un déficit de production d'anticorps suite à une vaccination dans un contexte d'infection persistante affectant la fonction à long terme, telles que l'otite moyenne purulente persistante menaçant l'audition à long terme ET dont la cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être inversée OU est contre indiquée.	Les taux d'IgG sériques doivent être mesurés à deux reprises à au moins 1h d'intervalle et avec au moins un échantillon prélevé lorsque le patient ne présentent pas d'infection. Les taux sériques d'IgA et d'IgM doivent être fournis pour permettre l'évaluation de la récupération immunitaire au moment de l'examen. Les taux d'IgG, IgM et IgA sérique sont mesurées et l'historique des infections sont documentées et une période d'essais d'arrêt du traitement pourra débuter en septembre ou octobre ou peut être aussi contre indiquée sur le plan médical pour des raisons de sécurité.	Un examen initial par un immunologue est requis à six mois puis tous les ans. Documenter l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig.	L'arrêt du traitement doit être considéré après 12 mois de traitement. Si le taux d'IgM et IgA dans le sérum tend à augmenter et à se normaliser, ceci peut suggérer un rétablissement du système immunitaire et un essai d'arrêt du traitement peut être envisagé si le patient va bien. Si le patient a des taux normaux d'IgM et d'IgA avec un taux d'IgG qui tend à être normal, un essai d'arrêt du traitement peut être envisagé. Le traitement doit être prolongé si nécessaire pour permettre l'arrêt du traitement en septembre/octobre, avec une évaluation clinique et/ou immunologique répétée avant le début du traitement.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	d'IgG d'au moins la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une posologie plus fréquente pour atteindre un taux résiduel d'IgG allant jusqu'à 9 g/L est autorisée si la maladie pulmonaire chronique suppurée n'est pas suffisamment contrôlée par un taux résiduel d'IgG à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques spécifiques à l'âge. Une dose totale allant jusqu'à 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines.				
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Perez 2017	n.d.	Aucune information claire sur l'utilisation des IgIV pour les hypogammaglobulinémies associées à l'utilisation d'agents ciblant les lymphocytes B. De nouvelles études sont nécessaires.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Chez les nouveau-nés avec un système immunitaire immature</b>					
Canada (2018)	<b>Alberta-Manitoba-Saskatchewan 2018 :</b> s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Perez 2017	n.d.	La décision d'utiliser les IgIV en prophylaxie chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature dépend des coûts et de la valeur attribuée aux résultats cliniques.	n.d.	n.d.	n.d.

**Tableau G-2 Modalités d'usage provenant des monographies pour les préparations d'IgIV et d'IgSC ayant une indication homologuée en immunologie clinique**

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières	Posologie et considérations posologiques
<b>GAMMAGARD LIQUID (IgIV)</b>	<p>- Chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité grave aux Ig humaines.</p> <p>- Chez les personnes présentant un déficit important en IgA (IgA&lt;0,05 g/L) et qui peuvent produire des anticorps pouvant provoquer une réaction anaphylactique grave. Des cas d'anaphylaxie associés à l'utilisation de GAMMAGARD LIQUID sont été signalés, même s'il contient peu d'IgA (≤0,14 mg par mL).</p>	<p>L'administration d'IgIV a été associée à des cas de dysfonction rénale, y compris de néphrite tubulaire aiguë et de néphropathie tubulaire proximale, d'insuffisance rénale aiguë (y compris GAMMAGARD LIQUID), de néphrose osmotique, d'accidents thrombotiques et de décès. Chez les patients avec une prédisposition à une insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à la concentration minimale disponible et au débit de perfusion le plus faible possible. Les préparations d'IgIV contenant du saccharose comme stabilisant ont été responsable d'une large part des cas de dysfonctionnement ou d'insuffisance rénal. Il est faut faire preuve de prudence au moment de la prescription et l'administration des Ig, car certains traitements par IgIV ont été associé à des accidents thrombotique et thromboembolique.</p>	<p>L'innocuité des IgIV chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés, donc les IgIV doivent être administré avec prudence.</p>	<p>- Traitement de substitution dans les cas de déficit immunitaire primaire comprenant l'agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie, l'immunodéficience commune variable, l'immunodéficience combinée grave et le syndrome de Wiskott-Aldrich :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose de départ 0,4 à 0,8 g/kg</li> <li>• Dose d'entretien 0,2 à 0,8 g/kg</li> </ul> <p>Renouvelée toutes les 2 à 4 semaines pour obtenir un niveau minimum d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l.</p> <p>Chez les patients présentant des risques d'insuffisance rénale aiguë ou d'effets indésirables thromboemboliques, GAMMAGARD LIQUID soit être administré au débit de perfusion le plus faible et les patients doivent être adéquatement hydratés avant l'administration. Dans le cas d'amorce d'un traitement ou de changement de marque d'IgIV il est recommandé d'amorcer la perfusion au débit le plus faible, puis d'augmenter jusqu'au débit maximal s'ils ont toléré plusieurs perfusions aux débits intermédiaires de perfusion.</p>
<b>PRIVIGEN (IgIV)</b>	<p>- Chez les personnes souffrant de déficit sélectif en IgA et dont la présence d'anticorps anti-IgA est confirmée.</p> <p>- Chez les patients qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associées à l'administration d'Ig humaine.</p>	<p>Des cas de dysfonction rénale ou d'insuffisance rénale aiguë, de néphrose osmotique et de décès ont été signalés en association avec l'utilisation d'IgIV humaines.</p> <p>Chez les patients prédisposés à une insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrée à la vitesse de perfusion la plus lente possible.</p> <p>L'administration d'Ig peut être associée à des événements thrombotiques, il est donc nécessaire de faire preuve de prudence lors de la prescription et l'administration des Ig.</p> <p>L'utilisation de Privigen chez les patients atteints d'hyperprolinémie (type I et II) doit être réalisée avec prudence, car Privigent contient comme stabilisant la L-proline.</p>	<p>- Privigen doit être administré aux femmes enceintes et qui allaitent seulement si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation.</p> <p>- Pédiatrie : l'innocuité et l'efficacité de Privigen n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 3 ans atteints d'un déficit immunitaire primaire.</p> <p>Gériatrie : chez les patients âgés de plus de 65 ans qui sont atteints d'un déficit immunitaire primaire.</p> <p>considérés comme présentant un risque accru de développement d'une insuffisance rénale, il est nécessaire de faire preuve de prudence et d'administrer Privigen à la vitesse de perfusion la plus</p>	<p>- Traitement des déficits immunitaires primaires comprenant notamment, sans toutefois s'y limiter, l'immunodéficience commune variable, l'agammaglobulinémie reliée au chromosome X, l'agammaglobulinémie congénitale, le syndrome de Wiskott-Aldrich et les immunodéficiences combinées graves : Dose de 0,2 à 0,8 g/kg, administrée aux 3 à 4 semaines.</p> <p>- Traitement des déficits immunitaires secondaires comprenant notamment, sans toutefois s'y limiter, l'hypogammaglobulinémie secondaire : Dose de 0,2 à 0,8 g/kg, administrée aux 3 à 4 semaines.</p> <p>Les doses doivent être modifiées en vue d'obtenir l'effet et les concentrations sériques minimales désirés.</p>

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières	Posologie et considérations posologiques
			lente.	
<b>GAMUNEX et IGIVnex (produit par le même procédé que Gamunex dans la même société mais avec le plasma fournit par HQ et SCS) (IgIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant.</li> <li>- Chez les personnes ayant déjà présentées une réaction anaphylactique ou générale grave aux Ig humaine.</li> <li>- GAMUNEX doit être administré avec une extrême prudence aux personnes souffrant d'un déficit sélectif en IgA grave (IGA &lt; 0,05 g/L) et chez lesquelles des anticorps anti-IgA sont présents.</li> </ul>	<p>Les IgIV sont associées au dysfonctionnement rénal, à l'insuffisance rénale aiguë, à la néphrose osmotique et à la mort.</p> <p>Une anémie hémolytique, une hémolyse et une réaction hémolytique ont été signalées en association avec l'utilisation GAMUNEX et d'autres IgIV humaines.</p> <p>L'utilisation d'IgIV a été associée avec la survenue d'événements thromboemboliques. Il faut donc user de prudence lors de la prescription et de l'administration d'Ig.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gamunex doit être administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue.</li> <li>- Femmes qui allaitent : Les Ig passent dans le lait maternel et peuvent contribuer à la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement de l'immunodéficience primaire, y compris l'agammaglobulinémie et l'hypogammaglobulinémie congénitale, immunodéficience commun variable, le déficit immunitaire lié au sexe avec des taux d'IgM très élevés, des déficits immunitaires combinés sévères et le syndrome de Wiskott-Aldrich : Dose de 0,1 à 0,6 g/kg renouvelée toutes les 3 à 4 semaines afin que les taux sériques minimum d'IgG soient d'au moins 5 g/l.</li> </ul>
<b>PANZYGA (IgIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients ayant eu une réaction anaphylactique ou générale grave à une préparation d'Ig humaines.</li> <li>- chez les personnes présentant un déficit sélectif en IgA associé à la formation d'anticorps dirigés contre les IgA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preuve d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événement thrombotique, il donc faire preuve de prudence en prescrivant et en administrant une préparation d'Ig.</li> <li>- lien entre des cas d'insuffisance rénale aiguë et l'utilisation d'IgIV notamment celles qui contiennent du sucrose Panzyga ne contient pas de sucrose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes enceintes ou qui allaitent : l'innocuité n'a pas été établie au cours d'essais cliniques contrôlés. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence en administrant Panzyga à une femme enceinte ou qui allaitent.</li> <li>-Gériatrie : Panzyga devrait être utilisé avec prudence chez les patients de plus de 65 ans à risque accru d'insuffisance rénale.</li> </ul>	<p>Les patients doivent être bien hydratés avant d'amorcer la perfusion de Panzyga. Chez les patients à risque, Panzyga doit être administré au débit le plus faible possible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement d'un déficit immunitaire primaire : Dose 0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel administrée aux 3 à 4 semaines jusqu'à obtention d'une concentration d'IgG d'au moins 5 g/L et des réponses cliniques souhaitées.</li> <li>- Traitement d'un déficit immunitaire secondaire : Dose 0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel administrée aux 3 à 4 semaines jusqu'à obtention d'une concentration d'IgG d'au moins 5 g/L et des réponses cliniques souhaitées.</li> </ul>
<b>CUVITRU (IgSC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation de ce dernier ou des</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des accidents thrombotiques et thromboemboliques associés au traitement par Ig ont été signalés, il faut faire donc preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des Ig.</li> <li>- Une dysfonction rénale/insuffisance rénale aiguë, une nécrose tubulaire aiguë, une</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Femmes enceintes ou qui allaitent : pas de données sur l'utilisation de Cuvitru chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Cuvitru doit être administrés à ces femmes avec prudence et qu'en cas d'indications claires.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement substitutif dans le cas de déficit immunitaire humoral primaire chez les patients adultes et les enfants de deux ans et plus : Dose 0,2 à 0,5 g/kg qui peut être fractionnée en dose quotidiennes maximales de 0,1 à 0,15 g/kg échelonnées sur plusieurs jours. Suite au maintien de la concentration IgG souhaitée, les</li> </ul>

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières	Posologie et considérations posologiques
	<p>composants du récepteur.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction d'hypersensibilité générale grave à l'administration sous-cutanée d'Ig humaines.</li> <li>- Chez les patients présentant un déficit grave en IgA et un antécédent d'hypersensibilité au traitement par Ig humaines.</li> </ul>	<p>néphropathie tubulaire proximale, une néphrose osmotique et le décès peuvent survenir pendant l'emploi d'un traitement par Ig, en particulier avec ceux contenant du saccharose. Cuvitru ne contient pas de saccharose.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de Cuvitru n'ont pas été évaluées chez les nouveau-nés ou les nourrissons de moins de 2 ans.</li> <li>-Gériatrie : Surveillez les patients présentant un risque accru d'insuffisance rénale ou d'accident thrombotique. Ne pas dépasser la dose recommandée et perfuser à un débit minimal pratiquement réalisable.</li> </ul>	<p>doses d'entretien sont administrées à intervalles répétés jusqu'à l'obtention d'une dose mensuelle cumulative de 0,3 à 1 g/kg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des cas de déficit immunitaire humorale secondaire chez les patients adultes et les enfants de deux ans et plus : Dose 0,2 à 0,5 g/kg qui peut être fractionnée en dose quotidiennes maximales de 0,1 à 0,15 g/kg échelonnées sur plusieurs jours. Suite au maintien de la concentration IgG souhaitée, les doses d'entretien sont administrées à intervalles répétés jusqu'à l'obtention d'une dose mensuelle cumulative de 0,3 à 1 g/kg.</li> </ul> <p>Patients qui recevaient auparavant un traitement par IgIV : dose hebdomadaire initiale = dose d'IgIV antérieure divisé par le nombre de semaines entre les administrations d'IgIV.</p> <p>Patients traités auparavant par d'autres IgSC : Dose hebdomadaire de Cuvitru identique à celle du traitement antérieur par IgSC.</p>
<b>Hizentra (IgSC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associée à l'administration d'Ig humaine normale ou aux composants de Hizentra.</li> <li>-Chez les patients atteints d'hyperprolinémie de type I et II étant donné qu'il contient de la L-proline comme stabilisant.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les Ig humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'Ig humaines normales. Tout soupçon de réaction allergique ou de type anaphylactique exige l'interruption immédiate de l'injection.</li> <li>- Preuve de l'association entre l'administration d'Ig et les événements thromboemboliques, il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit et administre des Ig.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes enceintes : L'innocuité de Hizentra chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Hizentra ne doit être donné aux femmes enceintes que si le besoin est clairement défini.</li> <li>- Femmes qui allaitent : Hizentra n'a pas été évalué chez les mères allaitantes.</li> <li>- Pédiatrie : Hizentra n'a pas été évalué chez les nouveau-nés ni les enfants.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement d'un déficit immunitaire primaire chez les patients qui requièrent un traitement de substitution des immunoglobulines : Dose hebdomadaire de 0,1 à 0,2 g/kg de poids corporel administrée par voie sous-cutanée (dose mensuelle totale 0,4 à 0,8 g/kg).</li> <li>- Traitement pour le déficit immunitaire secondaire chez les patients qui requièrent un traitement de substitution des immunoglobulines : Dose hebdomadaire de 0,1 à 0,2 g/kg de poids corporel administrée par voie sous-cutanée (dose mensuelle totale 0,4 à 0,8 g/kg).</li> </ul> <p>Patient traité antérieurement avec IgIV : Dose Hizentra = dose précédente d'IgIV divisée par le nombre de semaines entre chaque dose au cours du traitement du patient par IgIV.</p> <p>Patient traité auparavant par une autre IgSC : la dose Hizentra doit être égale à la dose d'IgSC antérieur.</p>
<b>cutaqui (IgSC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les peuvent induire une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui avaient supporté un traitement précédent par Ig humaines polyvalente. L'injection doit être immédiatement interrompu si une réaction de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- femmes enceintes : aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec cutaqui. La sécurité de l'utilisation de cutaqui chez les femmes enceintes n'a pas été établie au cours d'études</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement pour les déficits immunitaires primitifs nécessitant un traitement de remplacement par immunoglobuline : Dose hebdomadaire recommandée est de 0,1 à 0,2 g/kg de poids corporel par voir cutanée.</li> <li>- Traitement pour les déficits immunitaires</li> </ul>

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières	Posologie et considérations posologiques
	<p>dernier, ou à un composant du contenant.</p> <p>- Chez les patients ayant présenté une réaction systémique sévère ou une réaction analytique à l'administration d'ig humaine normale ou aux composants de cutaquir, tels que le maltose ou le polysorbate 80.</p>	<p>type allergie ou anaphylactique est suspectée.</p> <p>- Corrélation entre l'administration Ig et les événements thromboemboliques tels que l'infarctus du myocarde, AVC, l'embolie pulmonaire et les thromboses veineuses profondes.</p>	<p>cliniques. Cutaquir ne doit pas être administré aux femmes enceintes qu'en cas d'indication évidentes.</p> <p>- femmes allaitantes : cutaquir n'a pas été évalué chez les femmes enceintes.</p> <p>- non évalué sur les nouveau-nés ou les nourrissons.</p>	<p>secondaire nécessitant un traitement de remplacement par immunoglobuline : Dose hebdomadaire recommandée est de 0,1 à 0,2 g/kg de poids corporel par voie cutanée.</p> <p>Patient traité antérieurement avec IgIV : Dose cutaquir = dose mensuelle d'IgIV divisée par le nombre de semaines entre chaque dose au cours du traitement du patient par IgIV.</p> <p>Patient traité auparavant par une autre IgSC : la dose cutaquir doit être égale à la dose d'IgSC antérieur.</p>

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

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

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

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

**CLASSIFICATION OF EVIDENCE LEVELS**

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

**CLASSIFICATION OF GRADES OF RECOMMENDATIONS**

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

**INDICATIONS**

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

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

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



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

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

**Level of recommendation categories**

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

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

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

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

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

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

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

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

## Tableau G-6 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de Bonilla 2015

TABLE I. Classification of evidence and recommendations

Recommendation rating scale		
Statement	Definition	Implication
Strong recommendation (StrRec)	A strong recommendation means the benefits of the recommended approach clearly exceed the harms (or that the harms clearly exceed the benefits in the case of a strong negative recommendation) and that the quality of the supporting evidence is excellent (Grade A or B). <sup>*</sup> In some clearly identified circumstances, strong recommendations can be made based on lesser evidence when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits strongly outweigh the harms.	Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.
Moderate (Mod)	A recommendation means the benefits exceed the harms (or that the harms exceed the benefits in the case of a negative recommendation), but the quality of evidence is not as strong (Grade B or C). <sup>*</sup> In some clearly identified circumstances, recommendations can be made based on lesser evidence when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits outweigh the harms.	Clinicians should also generally follow a recommendation but should remain alert to new information and sensitive to patient preferences.
Weak	A weak recommendation means that either the quality of evidence that exists is suspect (Grade D) <sup>*</sup> or that well-done studies (Grade A, B, or C) <sup>*</sup> show little clear advantage to one approach versus another.	Clinicians should be flexible in their decision making regarding appropriate practice, although they can set bounds on alternatives; patient preference should have a substantial influencing role.
No recommendation (NoRec)	No recommendation means there is both a lack of pertinent evidence (Grade D) and an unclear balance between benefits and harms.	Clinicians should have little constraint in their decision making and be alert to new published evidence that clarifies the balance of benefit versus harm; patient preference should have a substantial influencing role.
Category of evidence <sup>*</sup>		
Ia	Evidence from meta-analysis of randomized controlled trials	
Ib	Evidence from at least 1 randomized controlled trial	
IIa	Evidence from at least 1 controlled study without randomization	
IIb	Evidence from at least 1 other type of quasiexperimental study	
III	Evidence from nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case-control studies	
IV	Evidence from expert committee reports or opinions, clinical experience of respected authorities, or both	
LB	Evidence from laboratory-based studies	
Strength of recommendation		
A	Directly based on category I evidence	
B	Directly based on category II evidence or extrapolated from category I evidence	
C	Directly based on category III evidence or extrapolated from category I or II evidence	
D	Directly based on category IV evidence or extrapolated from category I, II, or III evidence	
E	Directly based on category LB evidence	
F	Based on consensus of the Joint Task Force on Practice Parameters	

<sup>\*</sup>Adapted from Shekelle et al.<sup>4</sup> with permission.

## Tableau G-7 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de Perez 2017

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

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

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

## Tableau G-8 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de Shehata 2010

The levels of evidence and grades used for each recommendation were adapted from the Canadian Task Force on Preventative Health Care\*. The levels of evidence describe the methodological rigor of the study, whereas the grades of recommendation comprise the level of evidence and clinical expertise.

\* les auteurs réfèrent au document du Canadian Task Force (Canadian Task Force on Preventive Health Care: Procedure manual, disponible à : [https://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2016/12/procedural-manual-en\\_2014\\_Archived.pdf](https://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2016/12/procedural-manual-en_2014_Archived.pdf)) qui réfère au document de Schünemann et ses collaborateurs (GRADE Handbook, disponible à : <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>)

**Tableau G-9 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par les guides de pratique clinique de la Société britannique d'hématologie [Hill *et al.*, 2017]**

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serious or very serious limitation to study quality</li> <li>• Important inconsistency</li> <li>• Some or major uncertainty about directness</li> <li>• Imprecise or sparse data</li> <li>• High probability of reporting bias</li> </ul> <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strong evidence of association—significant relative risk of <math>&gt; 2</math> (<math>&lt; 0.5</math>) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1)</li> <li>• Very strong evidence of association—significant relative risk of <math>&gt; 5</math> (<math>&lt; 0.2</math>) based on direct evidence with no major threats to validity (+2)</li> <li>• Evidence of a dose response gradient (+1)</li> <li>• All plausible confounders would have reduced the effect (+1)</li> </ul>

In general:

**(A) High:** further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

**(B) Moderate:** further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

**(C) Low:** further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate

**(D) Very Low:** any estimate of effect is very uncertain

Strength of Recommendation

**Strong (grade 1):** Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens.

Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

**Weak (grade 2) :** Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burden are finely or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decisions making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations.

Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest”, “consider” or “should probably” are appropriate.

## Tableau G-10 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de Habel 2014

The SIGN \* systematic literature review system's highest level of evidence is 1++ through eight grades to the lowest level 4; it was applied to the 22q11DS literature found in PubMed and via the National Health System Athens search engine up to December 2012. It comprised some case control studies, many case series and numerous case reports. Those reported here by level in {} brackets ranged from {2+} to {4}. The highest grade of recommendation is {A} though {D}. Those relating to 22q11DS generally comprised grade D {D} defined as evidence level [Fanaroff *et al.*] or {4} or extrapolated evidence from studies rated as {2+}, and Good Practice {GP} recommendations based on the clinical experience of the guideline development group. By extrapolation, conventional treatment appears as efficacious in 22q11DS as for those with similar but unrelated conditions, with a significant exception being velopharyngeal disproportion (VPD), and informed the recommendations accordingly.

\* les auteurs réfèrent au document du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) de 2012, disponible à : [https://www.sign.ac.uk/assets/sign\\_grading\\_system\\_1999\\_2012.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf)



### SIGN GRADING SYSTEM 1999 – 2012

#### Levels of evidence

- 1++ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
- 1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
- 1- Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
- 2++ High quality systematic reviews of case control or cohort or studies  
High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
- 2+ Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
- 2- Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
- 3 Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
- 4 Expert opinion

#### Grades of recommendations

- A At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or  
A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- B A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
- C A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results;  
or  
Extrapolated evidence from studies rated as 2++
- D Evidence level 3 or 4;  
or  
Extrapolated evidence from studies rated as 2+

#### Good practice points

- ✓ Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

## **ANNEXE H**

### **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 hématologie afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré et ce en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Ils offrent aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet.

À cette fin, le comité devra notamment :

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

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

*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)

