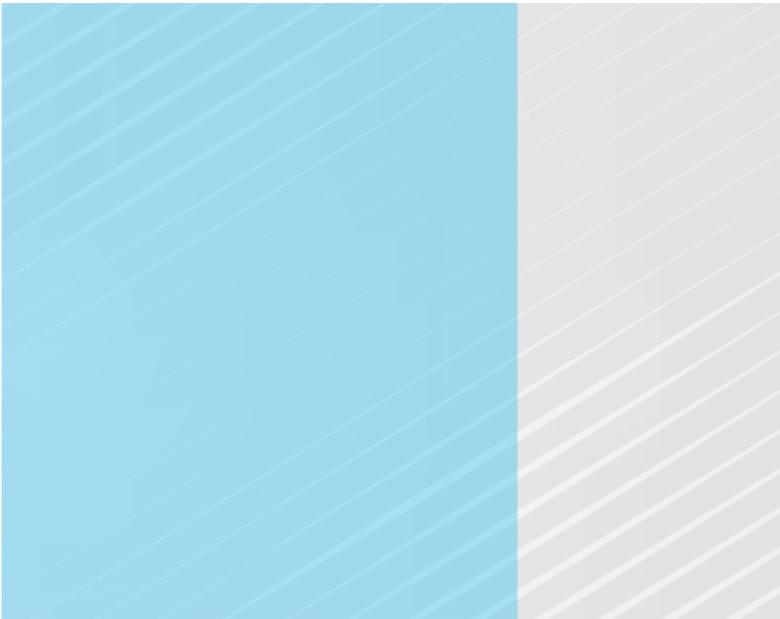


Usage optimal des immunoglobulines en immunologie clinique

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

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

Direction du médicament



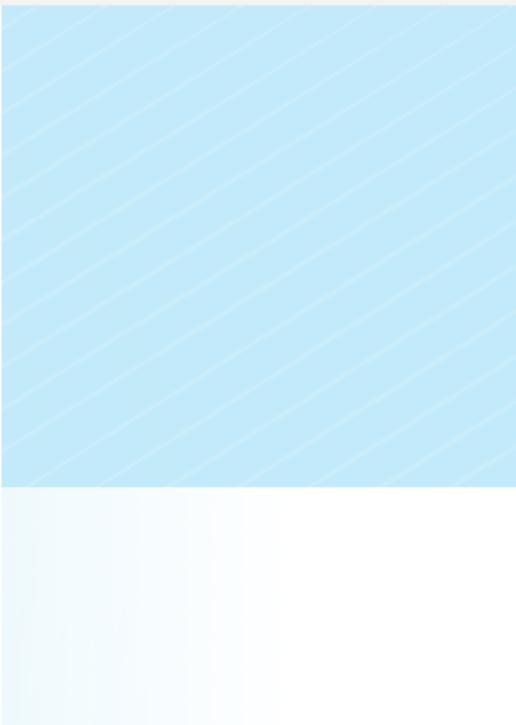
Usage optimal des immunoglobulines en immunologie clinique

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Rédigé par
Audrey Magron
Mélanie Turgeon

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



Le présent produit de connaissance 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 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

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 : 978-2-550-86742-5 (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). Usage optimal des immunoglobulines en immunologie clinique. Rapport rédigé par Audrey Magron et Mélanie Turgeon. Québec, Qc : INESSS; 2020. 101 p.

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

Comité consultatif

D^r Jean-Nicolas Boursiquot, M.D., immunologue, Centre hospitalier universitaire de Québec, CHUL

D^r Hugo Chapdelaine, M.D., FRCPC, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal

D^r Élie Haddad, M.D., PhD, immunologue, Chef du service d'immunologie-allergologie-rhumatologie pédiatrique, CHU Sainte Justine, Université de Montréal

D^{re} Cindi Nicole Jacques, M.D., FRCPC, hématologue, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de l'Outaouais

D^r Vincent Laroche, hématologue-oncologue, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

M^{me} Chanphalla Lim, infirmière clinicienne, CHUM

D^r Benjamin Rioux-Massé, hématologue-médecine transfusionnelle, CHUM

Lecteurs externes

D^r Charles A. Fillion, M.D., immunologue-allergologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur adjoint de clinique, Université de Montréal

D^{re} Hannah Laure Elfassy, M.D., immunologue-allergologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS du Nord-de l'Île-de-Montréal

D^{re} Nancy Robitaille, M.D., FRCPC, hématologue pédiatre, professeure agrégée de clinique, CHU Sainte-Justine, vice-présidente à la médecine transfusionnelle chez Héma-Québec

D^{re} 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^r Pierre Ernst, pneumologue, Université McGill (président)

D^{re} 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^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale

D^r 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^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

M^{me} Nancy Lavoie, IPS (infirmière praticienne spécialisée) 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^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyen

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Autres contributions

D^{re} Anne-Monique Nuyt, M.D., néonatalogiste, chef du Service de néonatalogie, CHU Sainte-Justine

D^{re} 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 collaborateurs 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^r Vincent Laroche : subvention de recherche de la part d'Héma-Québec (d'un fonds provenant de Talecris) pour l'hémovigilance en lien avec les immunoglobulines intraveineuses; honoraires de la part de Grifols pour la participation aux travaux d'un comité-conseil.

D^r Benjamin Rioux-Massé : membre du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle; membre du comité de gestion de la Chaire de médecine transfusionnelle Fondation 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^r 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^r Hugo Chapdelaine : 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; coorganisateur des soirées d'immunologie clinique adulte pour lesquelles des dons d'Octapharma ont été perçus.

Dr 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; versement d'un financement pour un postdoctorat (*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 et recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	X
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1. Question décisionnelle et questions clés de recherche.....	4
1.1.1. Question décisionnelle.....	6
1.1.2. Questions d'évaluation.....	6
1.2. Recherche et méthode de synthèse des données issues de la littérature scientifique et des guides de bonne pratique clinique.....	7
1.2.1. Efficacité, innocuité et modalités d'usage des Ig.....	7
1.2.2. Aspects cliniques et économiques.....	9
1.3. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et du savoir expérientiel.....	9
1.3.1. Aspects médico-administratifs.....	9
1.3.2. Consultations auprès des parties prenantes.....	10
1.3.3. Méthode d'analyse et de synthèse de l'information contextuelle et du savoir expérientiel.....	10
1.3.4. Confidentialité et considérations éthiques.....	11
1.3.5. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles.....	11
1.4. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve et processus de formulation des recommandations.....	11
1.5. Validation par les pairs.....	12
1.6. Mise à jour.....	13
2. RÉSULTATS.....	14
2.1. Efficacité, innocuité et modalités d'usage des Ig.....	14
2.1.1. Description des documents retenus.....	14
2.1.2. Efficacité et innocuité des IgIV.....	14
2.1.3. Efficacité et innocuité des IgSC.....	16
2.1.4. Modalités d'usage.....	16
2.1.5. Aspects cliniques.....	20
2.1.6. Aspects médico-administratifs.....	20
2.1.7. Aspects économiques.....	20
2.1.8. Consultations auprès des parties prenantes.....	22
DISCUSSION.....	56
RECOMMANDATIONS CLINIQUES.....	61
CONCLUSION.....	68
RÉFÉRENCES.....	70
ANNEXE A.....	72

Cadre conceptuel de mobilisation des connaissances	72
ANNEXE B	73
Mandat du comité consultatif	73
ANNEXE C	74
Critères d’appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	74
ANNEXE D.....	78
Synthèse des données concernant l’usage des IgSC	78
ANNEXE E	80
Synthèse des données concernant les modalités d’usage des IgIV et des IgSC.....	80
ANNEXE F	87
Traitement des commentaires des lecteurs externes	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Liste des indications en immunologie clinique	4
Tableau 2	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	9
Tableau 3	Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et expérientielles sur l'usage des Ig dans chacune des indications à l'étude pour les déficits immunitaires primaires et secondaires	23

RÉSUMÉ

Introduction

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

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

Méthodologie

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

Données scientifiques

En vue d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des Ig, chez l'enfant et chez l'adulte, dans chacun des déficits immunitaires à l'étude, 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 les accidents transfusionnels publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) ont également été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité.

Pour documenter les modalités d'usage des Ig, une revue systématique de la littérature a été effectuée pour y repérer les lignes directrices, les guides de pratique clinique (GPC) et tout autre document présentant des recommandations cliniques, publiés de janvier 2009 à 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. 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).

Enfin, pour déterminer les caractéristiques principales des indications pour les déficits immunitaires primaire et secondaire à l'étude, la littérature scientifique, les GPC et le site Orphanet ont été explorés.

Données contextuelles et savoir expérientiel

Le nombre de patients traités et la quantité (exprimée en grammes) d'Ig administrées au cours des années 2016 et 2017 au Québec ont été documentés à l'aide d'un rapport sur l'utilisation des IgIV, réalisé par l'INSPQ à partir de l'information extraite de la base de données du système TraceLine^{MC}. Le site Web de Santé Canada a été consulté pour connaître le statut d'homologation des Ig administrées par voie intraveineuse (IgIV) et des Ig administrées par voie sous-cutanée (IgSC).

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

De manière générale, l'information sur les données contextuelles et expérientielles a été présentée de façon narrative et sous forme de synthèse dans des tableaux.

Processus de formulation des recommandations

L'analyse et la synthèse des données scientifiques et contextuelles et des savoirs expérientiels ont permis de structurer l'argumentaire menant à l'élaboration des recommandations. Seules les recommandations qui ont fait l'objet d'un consensus entre les experts ont été retenues. Les indications portant sur les déficits immunitaires primaires et secondaires étudiées ont été classées en quatre catégories d'usage : IgIV ou IgSC recommandées, IgIV ou IgSC envisageables en option de traitement, IgIV ou IgSC non recommandées et données insuffisantes.

Résultats

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 de l'innocuité des Ig dans ce contexte. De ce fait, les résultats des études primaires et des revues

systematiques d'études primaires, comportant uniquement des études avec des groupes témoins, permettent de conclure de l'efficacité des Ig comme traitement de première intention, avec un niveau de preuve jugé de faible à modéré, pour 3 indications, soit les agammaglobulinémies, les déficits immunitaires communs variables et le syndrome d'hyper IgM. Les résultats des études permettent également de recommander les Ig en option de traitement pour les 8 indications suivantes : l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance, le déficit en sous-classe d'IgG2 associé ou non avec un déficit en IgA, les hypogammaglobulinémies secondaires à un traitement aux agents ciblant les lymphocytes B dont le rituximab ou aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose ou à un chylothorax ou à un syndrome néphrotique ou chez les grands brûlés, et pour les nouveau-nés prématurés présentant un système immunitaire immature dans un contexte de traitement d'infection. De plus, les recommandations des GPC et les données expérientielles concordent pour recommander l'usage des Ig pour ces 11 indications.

Les Ig sont homologuées par Santé Canada pour les déficits immunitaires primaires et secondaires.

Les résultats des revues systematiques indiquent, avec un niveau de preuve jugé de modéré à élevé, qu'il n'y a aucune différence significative prouvant une efficacité supérieure des IgIV comparativement à un traitement dont l'efficacité est reconnue chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de prévention des infections. Les données expérientielles et l'absence de recommandations dans les GPC indiquent que les IgIV en prévention des infections chez les nouveau-nés prématurés ne sont pas recommandées.

En outre l'analyse de l'ensemble des données disponibles permet une lecture différenciée :

- Dans 8 indications, soit le déficit immunitaire combiné sévère, le déficit immunitaire combiné, les déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques, le déficit isolé en IgG primaire, les déficits en LRBA ou en CTL4A, le syndrome de WHIM, le syndrome de Good et l'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux CAR-T, la triangulation des données scientifiques, des recommandations de bonne pratique clinique et les données expérientielles fournies par les experts indiquent un effet clinique bénéfique de l'usage des IgIV comme traitement de première intention, compte tenu de la gravité de ces maladies et du peu d'options de traitement disponible dans cette situation.
- Dans 8 indications, soit les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X et autres déficits immunitaires associés à une susceptibilité au virus Epstein-Barr, le dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou déficit en ADA2, les déficits en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig, une mutation gain de fonction de CARD11, une mutation gain de fonction de STAT3, l'hypogammaglobulinémie secondaire à un médicament (agents antinéoplasiques, médicaments antiépileptiques, etc.), l'hypogammaglobulinémie secondaire à une entéropathie exsudative ou une lymphangiectasie intestinale ou un lymphœdème et l'hypogammaglobulinémie secondaire à une dystrophie myotonique de Steinert, seules les recommandations

de bonne pratique clinique et les données expérientielles fournies par les experts permettent d'envisager l'usage des IgIV en option de traitement.

- Dans 11 indications, soit le déficit sélectif en IgA avec un diagnostic confirmé, le déficit en chaîne Kappa, la lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire, le syndrome lymphoprolifératif auto-immun, les déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction ou des deux, l'ensemble des défauts de l'immunité intrinsèque ou innée (sauf le syndrome de WHIM), les maladies auto-inflammatoires (sauf pour le dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou déficit en ADA2), l'ensemble des déficits du complément (sauf pour ceux associés à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé), les phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à une mutation somatique, le déficit sélectif en IgM avec un diagnostic confirmé et chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de prévention des infections, les données expérientielles ainsi que l'origine du mécanisme immunitaire altéré amènent à conclure que cet usage des IgIV n'est pas recommandé.

Les données scientifiques relatives à l'innocuité indiquent que la majorité des réactions transfusionnelles survenant après l'administration d'IgIV sont bénignes. Différentes réactions graves, lesquelles sont habituellement rares, ont toutefois été rapportées dans la littérature scientifique ou au système d'hémovigilance du Québec. Parmi celles-ci, la réaction thromboembolique et la réaction hémolytique ont fait l'objet d'études et de communications de la part de Santé Canada et de la FDA au cours des dernières années.

Enfin, les résultats de la revue systématique permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé de faible à modéré, que les Ig administrées par voie sous-cutanée (IgSC) sont efficaces de manière générale pour le traitement des déficits immunitaires primaires.

Conclusion

Des données probantes uniquement basées sur des études avec groupes témoins et portant sur l'efficacité des IgIV étaient disponibles dans une minorité d'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 de l'efficacité et de l'innocuité des Ig dans ce contexte. Ainsi, les recommandations des bonnes pratiques cliniques et l'avis des experts du comité consultatif, en accord avec les recommandations internationales et les recommandations des sociétés savantes, ont eu un poids important dans l'élaboration des recommandations cliniques sur la majorité des indications en immunologie clinique.

Puisque les données disponibles concernant l'administration des IgSC en immunologie étaient consistantes concernant les déficits immunitaires primaires, l'INESSS a élaboré un GUO sur les IgIV ou les IgSC comme traitement substitutif pour les déficits immunitaires.

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.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ADA2	Adénosine désaminase 2
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
BACH2	<i>Broad complex-tramtrack-bric a brac and Cap'n'collar homology 2</i>
CARD	<i>Caspase recruitment domain-containing protein</i>
CAR-T	<i>Chimeric antigen receptor T-cell</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
ECRA	Essai clinique à répartition 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	Health Quality Ontario
IFNAR2	<i>Interferon-alpha/beta receptor beta chain</i>
IFN γ	Interféron gamma
Ig	Préparation d'immunoglobulines humaines non spécifiques
IgA	Immunoglobulines A
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M

IgIV	Immunoglobuline intraveineuse
IgSC	Immunoglobuline sous-cutanée
IgIM	Immunoglobuline intramusculaire
IL	Interleukines
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>
IUIS	<i>International Union of Immunological Societies</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- κ B	<i>Nuclear factor-kappa B</i>
PLC γ 2	<i>Phospholipase C Gamma 2</i>
PRKCD	<i>Protein kinase C delta</i>
RAC2	<i>Rac family small GTPase 2</i>
R-AMSTAR	Revised assessing methodological quality of systematic reviews
RASGRP1	<i>RAS guanyl-releasing protein 1</i>
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 (Ig) humaines non spécifiques (désignées simplement par le sigle Ig dans le reste du document) sont des produits stables, extraits du plasma humain. L'organisme sans but lucratif Héma-Québec, qui relève du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), est le seul organisme au Québec habilité à fournir des Ig aux établissements de santé. Au Canada, il n'existe aucun laboratoire de fractionnement, ce procédé coûteux qui permet d'extraire les Ig du plasma humain. Cette situation oblige Héma-Québec à s'approvisionner auprès de fournisseurs externes, dont la plupart sont établis aux États-Unis, ce qui a pour conséquence un approvisionnement variable et des coûts élevés qui fluctuent suivant le taux de change. De plus, comme la disponibilité du plasma dépend des dons de sang, parfois insuffisants, une pénurie pourrait survenir.

À l'échelle mondiale, le Canada est l'un des pays qui affiche la plus grande utilisation d'Ig par habitant [Santé Canada, 2018; Glauser, 2014]. Au Canada, le Québec est actuellement la province qui administre la plus grande quantité d'Ig (exprimée en grammes) par habitant, et ce, depuis les cinq dernières années [Santé Canada, 2018]. Depuis 2012-2013, l'usage des Ig au Québec est en constante croissance, soit un taux d'augmentation moyen annuel de 6,4 % [Héma-Québec, 2017].

Au Québec, les préparations d'Ig sont utilisées comme traitement dans différentes indications, principalement en immunologie (37,5 %), en neurologie (22,6 %) et en hématologie (20,8 %), mais également en dermatologie ainsi que dans d'autres indications (16,8 %) [INSPQ, 2018].

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. Bien qu'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, 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) et sous-cutanée (IgSC) en immunologie clinique.

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

données scientifiques, qui constituent la « preuve scientifique » à la base des recommandations, les données contextuelles et les savoirs expérientiels, c'est-à-dire issus de l'expérience de pratique des professionnels de la santé ou du vécu des patients.

Le présent projet a également pour objectif la production d'un GUO pour orienter et soutenir la pratique des immunologues et d'autres médecins spécialistes qui traitent par des IgIV des patients atteints d'un déficit immunitaire. De même, le GUO vise à outiller ces professionnels de la santé afin d'optimiser l'usage des Ig en immunologie clinique et d'en assurer l'emploi efficient dans la population cible.

1. MÉTHODOLOGIE

L'objectif des travaux réalisés pour produire le présent rapport était d'élaborer des recommandations destinées aux professionnels de la santé et aux décideurs pour favoriser un usage optimal des IgIV et des IgSC en immunologie clinique au Québec. Un GUO a également été élaboré dans le but d'aider les immunologues et d'autres médecins spécialistes qui traitent par des IgIV ou des IgSC des patients atteints d'un déficit immunitaire.

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

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

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

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

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

1.1. Question décisionnelle et questions clés de recherche

Les indications immunologiques étudiées dans ce document ont été divisées en deux grandes catégories que sont les déficits immunitaires primaire et secondaire, qui sont présentées au tableau 1. Cette liste d'indications a été déterminée à partir des guides de pratiques cliniques (GPC) et de la classification des déficits immunitaires primaires établie par l'Union internationale des sociétés d'immunologie (IUIS : International Union of Immunological Societies) [Bousfiha *et al.*, 2018], des revues systématiques et d'autres documents pertinents relatifs à l'usage optimal des Ig en immunologie, complétés par les savoirs expérientiels des membres du comité consultatif.

Tableau 1 Liste des indications en immunologie clinique

Déficits immunitaires primaires
1. Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale
1.1. Déficit immunitaire combiné sévère
1.2. Déficit immunitaire combiné
2. Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques
3. Déficits principalement en anticorps
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- κ B (mutation gain de fonction de CARD11)
4. Maladies associées à une dérégulation immunitaire
4.1. Lymphohistiocytoses hémophagocytaires primaires (familiale ou hypopigmentaire)
4.2. Anomalies des lymphocytes T régulateurs (syndrome de dérèglement immunitaire polyendocrinopathie entéro-pathie 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)
 - 8.2.2. 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 γ)
 - 9.2.3. Infection récurrente de la peau (auto-anticorps dirigés contre l'IL-6)
 - 9.2.4. Protéinoase 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. Lymphœdème
- 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

1.1.1. Question décisionnelle

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

1.1.2. Questions d'évaluation

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

La question d'évaluation 3 a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PIPOH, soit la population (P) à qui s'adresse l'intervention, 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 chez 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 chez 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?

Question 4 – Aspects cliniques

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

Question 5 – Aspects médico-administratifs

Quel est le nombre de patients traités et la quantité d'Ig administrées au Québec en 2016-2017 relativement aux indications à l'étude?

Question 6 – Aspects économiques

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

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

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

Pour répondre aux questions 1 et 2 sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV et des IgSC, 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 les indications en immunologie clinique à l'étude. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour repérer d'autres documents pertinents. De plus, une recherche spécifique a été menée afin de repérer les études et les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques, en utilisant le moteur de recherche Google. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada, les documents

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

Pour répondre à la question d'évaluation 3 sur les modalités d'usage des Ig, une revue systématique de la littérature a été effectuée pour repérer les lignes directrices, les GPC et tout autre document présentant des recommandations cliniques, publiés de janvier 2009 à juin 2019. Une recherche manuelle de la littérature a également été réalisée en utilisant le moteur de recherche Google et en consultant les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations et d'ordre professionnels concernés par le thème des travaux.

Pour répondre aux questions clés de recherche 1 à 3, la recherche documentaire a été effectuée dans plusieurs bases de données. La sélection des études scientifiques et des documents présentant des recommandations cliniques a été faite selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques. Les données ont ensuite été extraites par une professionnelle scientifique et validées par une autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique. Des précisions sur la méthode utilisée sont fournies dans le rapport de revues systématiques intitulé *Efficacité et innocuité des immunoglobulines en immunologie – Rapport de revues systématiques* [INESSS, 2020].

Processus d'appréciation de la preuve scientifique

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

Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique pour faire état de la confiance dans les résultats des données scientifiques (voir le tableau 2). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les évaluateurs qui ont effectué la revue systématique de la littérature pour répondre aux questions cliniques.

Tableau 2 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

NIVEAU DE LA PREUVE	DÉFINITIONS
ÉLEVÉ	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance élevé que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
MODÉRÉ	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.
FAIBLE	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.
INSUFFISANT	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance dans le lien établi entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

1.2.2. Aspects cliniques et économiques

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

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

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

1.3. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et du savoir expérientiel

1.3.1. Aspects médico-administratifs

Pour répondre à la question 5 portant sur le nombre de patients traités et la quantité d'Ig administrées au cours des années 2016 et 2017 au Québec, un rapport sur l'utilisation des

Ig humaines non spécifiques (Ig), administrées par voie intraveineuse (IgIV) et par voie sous-cutanée (IgSC), produit par l'INSPQ a été consulté [INSPQ, 2018]. L'information contenue dans ce rapport a été extraite à partir de la base de données du système TraceLine^{MC}, qui contient des données primaires collectées dans 87 banques de sang (sur une possibilité de 97) sur l'utilisation des Ig. Plus précisément, les variables documentées dans le cadre de ce projet sont le nombre de patients traités relativement à l'ensemble des indications et par indication immunologique ainsi que le nombre total et le nombre par indication immunologique de grammes d'Ig administrées. Enfin, le site Web de Santé Canada a été exploré pour déterminer le statut d'homologation des IgIV et des IgSC.

1.3.2. Consultations auprès des parties prenantes

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

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

1.3.3. Méthode d'analyse et de synthèse de l'information contextuelle et du savoir expérientiel

Les aspects médico-administratifs ont été présentés sous forme de synthèse dans un tableau (voir le tableau 3). Les consultations et les rencontres avec les parties prenantes ont permis, notamment, de recueillir des données expérientielles et de contextualiser les données scientifiques et cliniques analysées au regard de la pratique clinique québécoise. Leur contribution a été consignée de manière qualitative en utilisant des comptes rendus de réunion. Ces documents contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants et les précisions sur le suivi à effectuer. L'information a ensuite été intégrée au tableau-synthèse (voir le tableau 3).

1.3.4. Confidentialité et considérations éthiques

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

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

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

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

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

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

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

- IgIV recommandées : indications dans lesquelles l'efficacité des IgIV a été démontrée avec un niveau de preuve élevé, modéré ou faible, et sur lesquelles l'analyse et la synthèse des données ont mené à recommander l'usage des IgIV en première intention.

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

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

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

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

1.5. Validation par les pairs

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

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

1.6. Mise à jour

L'évaluation de la pertinence de mettre à jour le GUO sera faite dans quatre ans à partir de la date de publication de la présente version.

2. RÉSULTATS

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

2.1.1. Description des documents retenus

La recherche de l'information scientifique effectuée dans le cadre des revues systématiques de la littérature portant sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV et des IgSC a permis de repérer 5 385 publications, dont :

- 6 revues systématiques d'études primaires et 52 études primaires, principalement des études quasi expérimentales avant-après et des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA), sur l'efficacité et l'innocuité d'un traitement par des IgIV par rapport à celle d'un placebo ou d'autres options thérapeutiques ou aucun traitement par Ig, dans 11 indications immunologiques.
- 4 revues systématiques d'études primaires et 11 études primaires, soit 1 ECRA, 5 études de cohortes et 5 études quasi expérimentales avant-après, sur l'efficacité et l'innocuité d'un traitement par des IgSC par rapport à celles d'un traitement par des IgIV, dans les cas de déficits immunitaires primaires.
- 6 GPC sur les modalités d'usage des IgIV, dont 3 GPC nationaux de bonne qualité méthodologique, qui portent sur l'usage général des IgIV au Canada [Prairie Collaborative IG, 2018], au Royaume-Uni [Department of Health, 2011] et en Australie [National Blood Authority, 2018].

2.1.2. Efficacité et innocuité des IgIV

2.1.2.1. Efficacité

Aux fins du présent projet, les indications immunologiques présentées au tableau 1 ont été étudiées dans les revues systématiques réalisées pour ce projet. Un effet bénéfique des IgIV a été rapporté dans des ECRA, des études de cohortes et des études quasi expérimentales avant-après selon un niveau de preuve global jugé faible à modéré pour 10 indications, soit les agammaglobulinémies, les déficits immunitaires communs variables, le syndrome d'hyper IgM, les déficits en sous-classe d'IgG (associés ou non à un déficit en IgA), l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance, 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 déficits immunitaires secondaires associés à un chylothorax ou à un syndrome néphrotique et chez les grands brûlés.

De plus, les résultats des études primaires et des revues systématiques d'études primaires n'ont montré aucune différence statistiquement significative, selon un niveau de preuve global jugé de modéré à élevé, entre un traitement par des IgIV et sans traitement par Ig dans un contexte de prévention des infections ainsi qu'entre les IgIV et

des antibiotiques pour une indication, soit chez les nouveau-nés prématurés. En ce qui concerne le traitement des infections, les résultats des études primaires ne s'accordent pas sur l'efficacité des IgIV en association avec un traitement antibiotique comparativement à un traitement uniquement par antibiotique des infections chez les nouveau-nés prématurés, selon un niveau preuve jugée faible.

Les données scientifiques ont été jugées insuffisantes, selon nos critères méthodologiques préétablis avant le début du projet, pour tirer des conclusions sur l'efficacité des IgIV dans les indications suivantes : 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, les phénocopies des déficits immunitaires primaires, l'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab, à un traitement aux CAR-T, à un traitement aux agents immunosuppresseurs ou à un autre médicament et l'hypogammaglobulinémie secondaire à une entéropathie exsudative, à une lymphangiectasie intestinale, à un lymphœdème, à une dystrophie myotonique de Steinert, ou à la malnutrition.

Les résultats sur l'efficacité sont présentés sous forme de synthèse dans le tableau 3. Les résultats complets sont présentés dans le rapport de revues systématiques intitulé *Efficacité, innocuité et modalités d'usage des immunoglobulines en immunologie – Rapport de revues systématiques* [INESSS, 2020].

2.1.2.2. Innocuité

On peut distinguer les deux catégories suivantes de réactions transfusionnelles¹ selon leur gravité :

- Les réactions transfusionnelles non graves, qui sont les plus fréquentes, telles que : céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal, douleur atypique et hypertension ou hypotension post-transfusionnelle.
- Les réactions transfusionnelles graves, qui sont habituellement rares, telles que : réaction immédiate de type anaphylactique, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, œdème aigu pulmonaire post-transfusion et insuffisance rénale aiguë.

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

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

2.1.3. Efficacité et innocuité des IgSC

2.1.3.1. Efficacité

La preuve de l'efficacité d'un traitement par des IgSC dans les indications en immunologie clinique repose sur 5 études de cohortes, 5 études quasi expérimentales avant-après et un ECRA croisé dans une population de personnes atteintes de manière générale par un déficit immunitaire primaire. Dans ces études, les personnes traitées par des IgSC avaient presque toutes reçu un traitement préalable par des IgIV. Le niveau de preuve associé aux données scientifiques sur l'efficacité des IgSC pour traiter les déficits immunitaires primaires a été jugé de faible à modéré, lorsque les IgSC sont comparées aux IgIV.

Les résultats sur le critère principal d'efficacité des IgSC sont présentés, sous forme de synthèse, dans l'annexe D, tandis que les résultats complets sont présentés dans le rapport de revues systématiques cité précédemment [INESSS, 2020].

2.1.3.2. Innocuité

Les données scientifiques sur l'innocuité des IgSC dans les indications immunologiques sont limitées. Les réactions transfusionnelles rapportées dans les études sont principalement locales au site d'injection et transitoires (érythème, gonflement, douleur, sensibilité au point d'injection, induration cutanée). Aucun effet adverse grave n'a été observé. Les résultats complets sur l'innocuité des IgSC sont présentés dans le rapport de revues systématiques cité précédemment [INESSS, 2020].

2.1.4. Modalités d'usage

L'information relative aux modalités d'usage des IgIV est globalement issue de 7 GPC ainsi que des monographies des produits. La plupart des indications n'étaient toutefois abordées que dans 5 GPC, dont, principalement, 3 guides nationaux de bonne qualité méthodologique provenant du Canada, du Royaume-Uni et de l'Australie. Les résultats complets sur les modalités d'usage des IgIV sont présentés dans le rapport de revues systématiques cité précédemment [INESSS, 2020].

2.1.4.1. Recommandations tirées des guides de pratique clinique

L'information sur chacune des indications pour les déficits immunitaires primaires et secondaires à l'étude contenue dans les GPC a été répartie en six catégories d'usage, soit « recommandé », « envisageable en option de traitement », « en situation exceptionnelle », « non recommandé », « non examiné » et « absence de recommandation ». La description, ci-après, des recommandations des GPC tient compte de ces six catégories.

L'usage des Ig :

- est recommandé ou envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle, dans la majorité des GPC, dans 13 indications, soit la prévention des infections dans les cas de déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale (incluant le déficit immunitaire combiné sévère et le déficit immunitaire combiné), de déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques (incluant le syndrome de Wiskott-Aldrich; défauts de la réparation à l'ADN, dysplasie immuno-osseuse, syndrome d'hyper IgE, dysplasie ectodermique hypohidrotique avec une immunodéficience et le syndrome de DiGeorge), de déficits en anticorps (soit 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, les déficits en anticorps spécifiques avec un taux normal en Ig et une mutation gain de fonction de CARD11), d'un déficit immunitaire associée à une dérégulation immunitaire soit le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, d'une phénocopie des déficits immunitaires primaires soit le syndrome de Good, d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux agents ciblant les lymphocytes B.
- est envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle, d'après certains GPC, dans 5 indications, dans le cas des déficits en anticorps pour le déficit sélectif en IgA et le déficit sélectif en IgM, de deux défauts dans l'immunité intrinsèque et innée (soit un défaut de signalisation des TLR et le syndrome de WHIM) et d'une maladie auto-inflammatoire soit l'interféronopathie de type 1;
- est non examiné, ou il y a absence de recommandation, dans 22 indications ou groupes d'indications, dans le cas des déficits en anticorps pour le déficit en chaîne Kappa et le déficit sélectif en IgG, des déficits immunitaires associés à une dérégulation immunitaire (sauf pour le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X), des déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction, des défauts dans l'immunité intrinsèque et innée (sauf pour un défaut de signalisation des TLR et le syndrome de WHIM), des maladies auto-inflammatoires (sauf pour l'interféronopathie de type 1), des phénopies des déficits immunitaires primaires (sauf pour le syndrome de Good), d'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux agents ciblant les plasmocytes, ou aux agents immunosuppresseurs, ou à un autre médicament (agents antinéoplasiques, médicaments antiépileptiques, etc.), d'hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax, ou une entéropathie exsudative, ou une lymphangiectasie intestinale, ou un lymphœdème ou un syndrome néphrotique, ou chez un grand brûlé, ou à une dystrophie myotonique de Steinert, ou à la malnutrition et de nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature.

Les recommandations tirées des différents GPC sur chacune des indications portant sur les déficits immunitaires primaires et secondaires à l'étude sont présentées dans le tableau 3.

2.1.4.2. Doses et fréquence d'administration

En immunologie clinique, le traitement par IgIV est utilisé principalement en prévention des infections mais aussi dans certains cas pour prévenir la survenue de bronchiectasie ou moduler les atteintes auto-immunes associées aux déficits immunitaires. Les 3 GPC nationaux retenus s'accordent pour recommander une dose de 0,4 à 0,6 g/kg, répétée toutes les quatre semaines comme dose d'initiation et d'entretien pour le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires. Les guides précisent que le dosage des IgIV peut être modifié pour atteindre un niveau minimal d'IgG d'une valeur au moins minimal par rapport à la limite inférieure des IgG sériques spécifique à l'âge, ou pour obtenir une efficacité clinique, ou lorsqu'un organe est endommagé. La dose maximale totale ne doit toutefois pas dépasser 1 g/kg sur une période de quatre semaines. Les 3 GPC 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.

Les monographies recommandent une posologie de 0,2 à 0,8 g/kg d'IgIV administrées toutes les trois ou quatre semaines pour les déficits immunitaires primaires et secondaires. Les doses et les fréquences d'administration recommandées dans les GPC ou les monographies sont présentées, sous forme de synthèse, dans l'annexe E.

En ce qui concerne les personnes dont l'indice de masse corporelle est supérieur ou égal à 30 kg/m ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal², le GPC britannique propose que les prescripteurs considèrent l'utilisation du poids ajusté³ pour calculer la dose d'IgIV. Selon cette approche, qui repose sur le fait que les IgIV se distribuent peu dans le tissu adipeux, les patients obèses ou qui ont un surplus de poids reçoivent une plus faible dose d'IgIV que si la dose était calculée en fonction de leur poids réel. Le GPC australien n'a pas formulé de recommandation concernant l'utilisation d'un descripteur de poids autre que le poids réel, considérant que, malgré le fait que certaines données soutiennent l'utilisation du poids maigre (poids excluant le tissu adipeux), des recherches additionnelles sont nécessaires.

2.1.4.3. Contre-indications et précautions

Les contre-indications communes aux IgIV et les précautions principales à prendre sont présentées dans l'annexe E.

2.1.4.4. Durée du traitement

Le GPC britannique recommande que le traitement par Ig doit être poursuivi tout au long de la vie des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire associé à un défaut significatif en anticorps, en particulier lors d'infections graves, persistantes ou récurrentes. Aucune option de traitement alternatif n'existe pour cette composante de la maladie. De plus le guide britannique recommande également l'usage des Ig à long

² Poids idéal : descripteur de poids associé au risque le plus faible de mortalité.

³ Poids ajusté : descripteur de poids tenant compte du fait que certaines molécules se diffusent partiellement dans la graisse en surplus, dans une proportion qui peut varier d'une molécule à une autre.

terme pour les personnes atteintes d'un thymome associé à une hypogammaglobulinémie, d'un déficit en anticorps spécifique ou d'un déficit en anticorps secondaire toutes causes confondues. Les autres documents étudiés ne traitent pas de la durée du traitement.

2.1.4.5. Amorce, suivi et arrêt du traitement

Le GPC canadien précise qu'une évaluation par un spécialiste approprié, qui connaît bien l'usage des Ig, devrait être effectuée, lorsque cela est possible, avant l'amorce d'un traitement par des Ig. Il précise également que l'usage des Ig pour soigner un état chronique devrait être fait principalement par un spécialiste ou en partenariat avec un spécialiste. Les GPC britannique et australien indiquent que le diagnostic d'un déficit immunitaire primaire doit être établi par un immunologue. Le GPC britannique ajoute que le traitement par Ig pour les déficits spécifiques en anticorps doit être approuvé par un immunologue.

En ce qui concerne la fréquence de l'évaluation, le guide britannique recommande que le traitement soit reconsidéré tous les ans chez les patients traités à long terme. Le guide canadien recommande plutôt une évaluation au plus tard six mois après l'amorce du traitement et, par la suite, au moins une fois par année dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire. Si l'efficacité clinique du traitement n'a pas été obtenue, le traitement par Ig doit être interrompu. Aucune précision sur le suivi du traitement par Ig chez des personnes atteintes par un déficit immunitaire primaire n'a été indiquée dans le GPC canadien. Le guide australien recommande une évaluation initiale du traitement par un immunologue après six mois de traitement puis tous les ans pour documenter l'efficacité clinique et de déterminer de la poursuite du traitement. Les guides de Bonilla [2015] et Shehata [2010] établissent les mêmes recommandations de fréquence de suivi que les GPC canadien et australien pour les adultes. Toutefois, ils précisent que le suivi chez les jeunes enfants doit être réalisé plus fréquemment et que le dosage en IgG doit être mesuré tous les trois à six mois.

Concernant l'évaluation de la réponse au traitement, le guide canadien recommande de fonder l'administration d'un traitement à long terme par des Ig sur des mesures objectives d'efficacité, mais il ne donne aucune précision sur les critères à appliquer. Le guide australien précise qu'un traitement par des Ig ne devrait être renouvelé qu'en présence d'un avantage clinique démontré. Il précise de plus, si les taux d'IgM et d'IgA sériques tendent à se normaliser après chaque période de traitement de 12 mois pour une hypogammaglobulinémie secondaire à l'utilisation d'un médicament, un syndrome de Good, un déficit en sous-classe d'IgG ou un déficit en anticorps, et, après une période de 24 mois pour l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance, un arrêt du traitement par Ig devrait être considéré. Seul le guide de Shehata indique des critères de suivi du traitement basés sur un dosage des IgG afin d'ajuster le dosage des Ig [Shehata *et al.*, 2010].

2.1.5. Aspects cliniques

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

2.1.6. Aspects médico-administratifs

Données sur l'usage des Ig

Au Québec, les données quantitatives sur l'usage des Ig proviennent de la base de données du système TraceLine^{MC}. Il faut considérer ces données avec prudence, parce que ce système présente des limites majeures liées, notamment, au fait que les diagnostics sont saisis manuellement à partir des ordonnances sur papier et que l'uniformisation du libellé des diagnostics ou des indications de traitement saisis dans la base n'est pas toujours systématiquement appliqué. Ces données, qui ont été analysées par l'INSPQ, sont présentées ci-après à titre indicatif pour donner une idée des indications immunologiques dans lesquelles l'utilisation d'Ig est la plus importante. Parmi les indications immunologiques, le déficit immunitaire primaire est l'indication pour laquelle le plus grand nombre de patients ont reçu des Ig, soit 1 122 personnes pour un total de 331 729 grammes d'Ig (50,3 % du nombre total de grammes administrés en immunologie), suivies du déficit immunitaire secondaire, à l'exclusion d'un déficit immunitaire secondaire à un cancer hématologique, avec 927 personnes pour un total de 195 578 grammes d'Ig (29,6 % du nombre total de grammes administrés en immunologie). Ainsi, en 2016-2017, selon les données obtenues à partir de 30 établissements de santé représentant 87 banques de sang sur les 97 existantes, 793 personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire et 847 personnes atteintes d'un déficit immunitaire secondaire ont reçu respectivement un total de 220 698 et 172 548 grammes d'IgIV au Québec pour traiter une atteinte immunologique [INSPQ, 2018]. Au cours de cette période, l'immunologie clinique est le domaine où la plus grande proportion d'Ig a été administrée sous forme sous-cutanée, soit 22 % de la quantité totale (exprimée en grammes) d'Ig administrées en immunologie clinique. L'information selon l'indication est présentée en détail dans le tableau 3.

2.1.7. Aspects économiques

Au Québec, le prix des Ig non spécifiques est élevé, soit d'environ 90 \$/g [INSPQ, 2018]. En 2016-2017, plus de 2 000 000 g d'Ig ont été administrées, pour un total de plus de 180 M\$. Ce prix peut varier en fonction du taux de change du dollar canadien et du volume de plasma de fractionnement collecté par Héma-Québec. De plus, comme la demande en Ig est grandissante, les coûts associés à l'usage de ces produits sont en constante augmentation.

Afin de mieux encadrer l'usage des Ig, certaines autorités de compétence provinciale ou nationale, notamment le Royaume-Uni et l'Australie, ont mis en place un système de gestion des demandes d'usage des Ig.

Une étude pharmacoéconomique québécoise, basée sur une cohorte rétrospective de 25 enfants, indique que le coût des ressources médicales (comprenant le personnel hospitalier, le matériel de transfusion, les services médicaux et les médicaments) associé au coût des ressources non médicales (comprenant les frais de transport, le temps d'absence des parents et les autres sources) est significativement moins élevé quand les enfants sont traités aux IgSC comparativement aux IgIV (6 488 \$ ± 4 571 \$ versus 1 0761 \$ ± 7 874 \$ par enfant et par an, $p < 0,001$) [Ducruet *et al.*, 2013]. De plus, les données de cette étude indiquent que la voie d'administration sous-cutanée est significativement moins coûteuse que la voie intraveineuse à la fois pour les enfants traités et leur famille ($p < 0,001$), mais aussi pour le gouvernement ($p < 0,001$) [Ducruet *et al.*, 2013].

Dans un contexte de déficit immunitaire primaire, une étude de cohorte réalisée dans un hôpital ontarien a comparé le coût d'un traitement aux IgSC à la maison à celui d'un traitement aux IgIV administré à l'hôpital, pendant une période de 12 mois [Fu *et al.*, 2018]. L'analyse des données montre une diminution statistiquement significative des coûts pour le système de santé canadien entre le traitement aux IgSC (1 920 \$ par an) versus les IgIV (4 931 \$ par an). Cette diminution des coûts est attribuable à une réduction du nombre de visites à l'hôpital et chez le médecin (2,8 vs 13,6 visites par an, $p < 0,001$) ainsi qu'au temps plus court requis des infirmières pour l'administration des IgSC comparativement aux IgIV (184 vs 550 minutes par an, $p < 0,001$) [Fu *et al.*, 2018]. Toutefois, le nombre de personnes avec au moins une comorbidité (bronchiectasie, maladie auto-immune du foie, différentes infections, etc.) était supérieur dans le groupe de personnes traitées aux IgIV que dans le groupe traité avec les IgSC ($p = 0,0022$) [Fu *et al.*, 2018]. De plus, les résultats de quatre analyses économiques réalisées dans un contexte canadien montrent un bénéfice économique attrayant pour le système de santé dans le cadre du changement de traitement avec des IgIV pour un traitement avec des IgSC chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire et/ou secondaire [HQO, 2017; Gerth *et al.*, 2014; Martin *et al.*, 2013; Membe *et al.*, 2008]. Dans l'étude de Martin et ses collaborateurs, l'analyse économique inclut le coût pour le temps des infirmières et le matériel de transfusion, alors que le coût des Ig a été exclu car les prix sur le marché canadien entre les IgSC et IgIV sont similaires pour les deux produits. Les résultats obtenus mettent en évidence une différence de coût entre les deux produits de 5 736 \$ par personne pendant une période de trois ans [Martin *et al.*, 2013]. Une analyse du budget basée sur l'hypothèse que 50 % des personnes traitées actuellement pour un déficit immunitaire primaire changent leur traitement par des IgIV pour des IgSC conduit à une réduction des coûts pour le système de santé canadien de 1,3 million de dollars pendant une période de trois ans [Martin *et al.*, 2013]. Dans l'étude de Gerth et ses collaborateurs, les résultats montrent un gain de temps pour les infirmières de 45,2 heures par an la première année du changement de traitement par des IgIV pour des IgSC et de 51,2 heures les années suivantes, conduisant ainsi à une économie nette évaluée à 2 603 \$ par patient durant la première année du changement du traitement et de 2 948 \$ les années suivantes [Gerth *et al.*, 2014]. Dans l'hypothèse où 50 % des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire changent leur traitement en passant des IgIV aux IgSC, les auteurs de l'étude indiquent la libération de

223,3 infirmières à temps plein, soit 23,2 millions \$ pour le coût de la rémunération de ces infirmières [Gerth *et al.*, 2014]. Toutefois le coût du temps des infirmières pour l'administration des IgIV semble être surestimé dans ces deux dernières études. Les résultats de l'étude de Membe et ses collaborateurs suggèrent également une économie d'environ 2000\$ par patients traités aux IgSC comparativement à un traitement aux IgIV [Membe *et al.*, 2008]. Toutefois, les auteurs ajoutent que cette différence de coût entre les deux traitements est faible en raison du un prix équivalent des deux produits d'Ig et d'un coût du système de perfusion par IgSC qui compensent la majeure partie des économies réalisées sur les frais d'hospitalisation et les coûts plus élevé pour le traitement par IgIV [Membe *et al.*, 2008]. Pour finir, une analyse ontarienne indique également une réduction des coûts avec les IgSC qui permet une économie de 1 790,83 \$ par adulte et de 1 718,83 \$ par enfant durant la première année puis de 2 144,09 \$ par adulte et de 2 072,09 \$ par enfant au cours des années suivantes en raison de l'économie de temps des infirmières, surtout après la période initiale de formation pour l'administration des IgSC [HQO, 2017]. Les auteurs ajoutent que ces économies ne se traduiront peut-être pas en avantage financier, mais plus probablement par une amélioration de l'efficacité des hôpitaux et/ou du système de santé.

La littérature semble donc laisser présager un avantage économique intéressant pour le système de santé canadien si une majorité des personnes atteintes par un déficit immunitaire primaire ou secondaire peuvent changeaient leur traitement d'IgIV pour un traitement par IgSC.

2.1.8. Consultations auprès des parties prenantes

2.1.8.1. Consultation du comité consultatif

Un total de cinq rencontres avec les membres du comité consultatif ont été tenues, soit deux rencontres par visioconférence, d'une durée de 45 minutes et de deux heures aux mois de mai et juin 2019, dont l'objectif était de déterminer les indications à l'étude, suivies de trois rencontres par visioconférence d'une durée de deux heures aux mois de septembre, octobre et novembre 2019, dans trois sites répartis entre Québec, Montréal et Gatineau. De décembre 2019 à février 2020, des courriels ont été échangés avec les membres du comité consultatif pour valider le rapport de revues systématiques, le rapport en soutien au GUO ainsi que le GUO. Les principaux constats issus de ces discussions sont présentés dans le tableau 3 et dans les annexes D et E.

2.1.8.2. Consultations auprès du comité d'excellence clinique UOM – PMNO

Un total de deux rencontres avec les membres du CEC-UOM – PMNO ont été tenues de juin 2019 à mars 2020. Les principaux constats issus de ces discussions sont présentés dans le tableau 3 et dans les annexes D et E.

Tableau 3 Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et expérientielles sur l'usage des Ig dans chacune des indications à l'étude pour les déficits immunitaires primaires et secondaires

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Déficits immunitaires primaires					
Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale					
Déficit immunitaire combiné sévère					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Recommandé comme un ajout important à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. 3 : Recommandé en présence d'un diagnostic d'immunodéficiéce sévère des cellules T. 4 : Recommandé pour les personnes avec un déficit immunitaire combiné sévère ou suspecté.	Les déficits immunitaires combinés sévères sont des maladies génétiques rares, caractérisées par un faible taux d'immunoglobulines et une absence combinée des fonctions lymphocytaires T et B. Le traitement de ces patients est essentiellement une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou une thérapie génique.	Oui (Déficits immunitaires primaires comprenant les déficits immunitaires combinés sévères ou graves)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité consultatif ont indiqué le besoin crucial et obligatoire des patients atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère de recevoir des Ig, en raison d'une agammaglobulinémie qui est présente chez la majorité des patients. Le traitement par Ig peut être maintenue à long terme chez certains patients.
Déficit immunitaire combiné					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Recommandé pour les déficits immunitaires primaire associés avec un défaut significatif en anticorps 3 : Recommandé en présence d'un diagnostic d'immunodéficiéce sévère des cellules T.	Les déficits immunitaires combinés se caractérisent par une diminution du nombre de lymphocytes T et/ou par des anomalies fonctionnelles des lymphocytes en	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent leur approbation pour recommander l'usage des Ig pour traiter le déficit immunitaire combiné, au même titre que pour le déficit immunitaire combiné sévère.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
		4 : Tous les traitements administrés aux patients atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère doivent être considérés pour les patients atteints d'un déficit immunitaire combiné.	association avec des anomalies des lymphocytes B.		
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Recommandé pour les déficits immunitaires primaire associés avec un défaut significatif en anticorps 3 : Recommandé pour les patients avec un diagnostic de syndrome de Wiskott-Aldrich . 4 : Le traitement des patients atteints par un syndrome de Wiskott-Aldrich doit inclure un traitement de remplacement par IgG. Un traitement par antibiotique, un traitement de remplacement par IgG ou la combinaison des deux traitements sont recommandés pour les patients atteints d' ataxie télangiectasie ou d'une autre pathologie affectant la réparation de l'ADN avec une augmentation de la susceptibilité aux infections. Le traitement pour la dysplasie immuno-osseuse doit inclure un traitement de prophylaxie par antibiotique et un traitement de remplacement par IgG adapté à la	Les déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques comprennent entre autres les thrombocytopénies congénitales (syndrome de Wiskott-Aldrich, etc.), les défauts en réparation de l'ADN (ataxie télangiectasie, etc.), les dysplasies immuno-osseuses, les anomalies thymiques avec des anomalies congénitales supplémentaires (syndrome de DiGeorge, etc.), les syndromes hyper IgE (déficit en DOCK8 ou syndrome de Job, etc.), les dyskératoses	Oui (Déficits immunitaires primaires comprenant le syndrome de Wiskott-Aldrich)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent qu'il est approprié de recommander l'usage des Ig pour l'ensemble de ce groupe de pathologies hétérogènes. Ils précisent que la littérature (constituée d'étude de cas) sur le traitement de ces pathologies est riche et en perpétuelle évolution. Dans le cadre de ce travail, il est impossible d'examiner de manière spécifique l'ensemble des pathologies et il est préférable de rester général pour ne pas être restrictif.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>sévérité du dysfonctionnement du système immunitaire. Les patients avec un syndrome d'hyper IgE associé à un déficit en DOCK8 et une production faible d'anticorps doivent recevoir des Ig. Les patients avec un déficit en NEMO doivent recevoir un traitement de remplacement en IgG.</p> <p>5 : Recommandé pour les patients présentant un syndrome d'hyper IgE ou un déficit en DOCK8 associé avec un déficit en anticorps, avec un bénéfice défini. Recommandé pour les patients atteints d'un déficit en NEMO [Perez <i>et al.</i>, 2017],</p> <p>6 : Recommandé pour les patients atteints d'un syndrome de DiGeorge en association avec d'autres traitements (antifongiques, antiviraux et antipneumocystiques) en cas de trouble immunitaire [Habel <i>et al.</i>, 2014].</p> <p>Considéré :</p> <p>4 : L'utilisation des IgIV ou IFN-γ 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.</p>	<p>congénitales, les défauts en vitamine B12 et en métabolisme du folate et les dysplasies ectodermiques anhidrotiques.</p>		

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Déficits en anticorps					
Agammaglobulinémies génétiquement caractérisées ou non					
Diminution statistiquement significative du taux d'infections	Modéré	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Recommandé pour les déficits immunitaires primaire associés avec un défaut significatif en anticorps 3 : Recommander les Ig pour les patients avec un diagnostic d'agammaglobulinémie liée au chromosome X. 4 : L'agammaglobulinémie doit être traitée avec des antimicrobiens et un traitement de remplacement par Ig. 5 : Recommandation des Ig pour les déficits immunitaires primaires associés à une absence de cellules B [Perez <i>et al.</i> , 2017].	L'agammaglobulinémie est une maladie génétique à transmission liée au chromosome X dans la majorité des cas ou à une transmission autosomique dans certains cas, qui se caractérise par une absence de lymphocytes B avec une atteinte humorale globale, profonde et isolée.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Pour l'indication d'agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non, les membres du comité indiquent leur approbation avec le fait de recommander les Ig pour cette indication, le tout en lien avec les données scientifiques présentées et leur expérience clinique.
Diminution statistiquement significative de l'incidence des hospitalisations	Faible				
Amélioration statistiquement significative du taux d'IgG sérique	Modéré				
Déficits immunitaires communs variables génétiquement caractérisés ou non					
Diminution statistiquement significative du taux d'infection	Modéré	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Recommandé pour les déficits immunitaires primaire associés avec un défaut significatif en anticorps 3 : Recommander les Ig pour cette	Le déficit immunitaire commun variable est le déficit immunitaire primaire le plus fréquent. Il se caractérise par une diminution marquée du taux d'IgG (2 fois	Oui (comme traitement de substitution des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Pour l'indication de déficit immunitaire commun variable génétiquement caractérisé ou non, les membres du comité indiquent leur approbation avec le fait de recommander les Ig pour cette indication, le tout en lien avec les données scientifiques présentées et leur expérience clinique.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Diminution statistiquement significative du nombre d'hospitalisations dues à une infection (3 études quasi expérimentales avant-après)	Faible	pathologie chez les patients âgés de plus de 4 ans avec une preuve d'une diminution d'IgG, d'IgA avec ou sans un faible taux d'IgM, dont la cause d'une hypogammaglobulinémie secondaire est exclue, et avec un échec documenté de la production d'anticorps après un vaccin contre le pneumocoque.	moins la moyenne pour l'âge) et d'une diminution marquée en IgM ou IgA. L'apparition de l'immunodéficience doit se développer après l'âge de 2 ans. La personne doit présenter une absence d'isohémagglutinines et une mauvaise réponse aux vaccins.		
Augmentation statistiquement significative du taux d'IgG	Modéré	4 : Les patients avec un déficit immunitaire commun variable doivent être traités avec des antimicrobiens et un traitement de remplacement par Ig. 5 : Recommandation des Ig pour les déficits immunitaires primaires associés à une hypogammaglobulinémie et une altération de la quantité ou de la qualité des anticorps avec un bénéfice défini [Perez <i>et al.</i> , 2017]. 6 : Recommander les Ig comme traitement complémentaire aux stéroïdes, aux immunosuppresseurs ou à une splénectomie [Hill <i>et al.</i> , 2017].			
Syndrome d'hyper IgM					
Aucune différence statistiquement significative du taux moyen d'IgG	Faible	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaires primaires 2 : Recommandé pour les déficits immunitaires primaire associés avec un défaut significatif en anticorps	Le syndrome d'hyper IgM est caractérisé par un taux d'IgM sérique élevé ou normal associé à des taux d'immunoglobuline	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité précisent que le syndrome d'hyper IgM est associé à une profonde hypogammaglobulinémie, voire une agammaglobulinémie, indiquant ainsi la nécessité de recommander les Ig dans le traitement de cette pathologie. Toutefois, les Ig ne sont pas indiquées dans le cas d'un syndrome d'hyper IgM

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Diminution statistiquement significative du nombre annuel moyen d'otites	Faible	3 : Les Ig sont recommandées (universellement) pour les patients qui ont un diagnostic confirmé ou suspecté d'une immunodéficience primaire associée à des preuves d'hypogammaglobulinémie.	diminués ou nuls conduisant à une sensibilité aux infections bactériennes.		non associé à une hypogammaglobulinémie des IgG.
Aucune différence statistiquement significative du nombre annuel moyen de sinusites	Faible				
Déficit sélectif en IgA avec un diagnostic confirmé					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Recommandé pour les déficits immunitaires primaire associés avec un défaut significatif en anticorps 3 : Absence de recommandation 4 : Les IgIV peuvent être bénéfiques pour de rares patients atteints 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 dont les thérapies agressives par antibiotiques et de prophylaxie ont échoué ou ont conduit à des effets indésirables intolérables ou chez des patients qui ont une hypersensibilité aux antibiotiques. 5 : Les IgIV sont recommandées chez les patients présentant un déficit sélectif en sous-classe d'IgA, toutefois ce traitement semble présenter peu de bénéfices [Perez <i>et al.</i> , 2017].	Le déficit sélectif en IgA se caractérise par un taux IgA < 7 mg/dl avec des taux normaux d'IgG et d'IgM. De nombreux patients sont asymptomatiques, toutefois certaines personnes développent des infections récurrentes et des maladies auto-immunes.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent que la littérature ne recommande pas l'usage des Ig pour cette indication. De plus, l'administration d'Ig chez ces patients est potentiellement dangereuse, car ces patients produisent des anticorps dirigés contre les IgA qui peuvent conduire au développement d'une réaction transfusionnelle grave. Toutefois, certains patients peuvent avoir en plus du déficit en IgA, une hypogammaglobulinémie, un niveau d'IgG limite, et/ou un déficit des lymphocytes B mémoires, ce qui nécessite l'usage des Ig.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance					
Prolongement du temps de récupération (retour aux niveaux sériques d'immunoglobulines normaux pour l'âge) (pas toujours statistiquement significative) sous IgIV (2 études de cohorte)	Faible	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Les IgIV peuvent être nécessaires chez un certain nombre d'enfants avec un retard physiologique prolongé de production d'immunoglobulines natives. Lorsque les IgIV sont requises, la durée du traitement doit être définie avant l'amorce de ce traitement. 3 : La majorité des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire n'ont pas besoin d'un traitement par IgIV. 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 IgIV. Certains enfants peuvent avoir besoin d'un traitement durant les mois d'hiver seulement et d'autres bénéficieront d'une prolongation du traitement. Les IgIV 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 pour laquelle les causes d'une hypogammaglobulinémie secondaire ont été exclues, ET qui présentent une augmentation de la susceptibilité aux infections qui a été démontrée. 4 : Si le traitement prophylactique par antibiotique a échoué ou a été mal toléré, certains patients peuvent bénéficier d'un traitement de remplacement des IgG,	L'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance se caractérise par une diminution transitoire des IgG sérique et parfois d'IgA ou d'autres isotopes d'Ig à des niveaux inférieurs aux taux normaux pour l'âge de l'enfant.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> • Les membres du comité sont en accord avec les recommandations tirées des GPC retenus pour le traitement de l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance par Ig. • Ils suggèrent donc de recommander les Ig en option de traitement pour cette indication. • Les conditions d'usage des Ig pour cette indication devraient s'inspirer de celles des GPC retenus, dont particulièrement le guide australien (condition 1 : en cas d'échec du traitement prophylactique des infections par antibiotique; certains enfants de moins de 4 ans lors de l'établissement du diagnostic pourraient bénéficier des Ig / condition 2 : en présence d'infection récurrente suppurative qui menace la fonction d'un organe) • Pour la condition 3 (susceptibilité accrue aux infections), les membres du comité indiquent qu'il n'est pas nécessaire de préciser davantage le terme susceptibilité accrue aux infections, car la littérature actuelle ne permet pas de le faire, toutefois il a été décidé, afin d'être plus précis de changer le terme "susceptibilité accrue aux infections" par "en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante", des termes qui sont plus englobants. Les membres précisent que l'ensemble des recommandations devraient être homogénéisées dans ce sens lorsqu'il sera question de susceptibilité aux infections ou d'infections à répétition. • Ils ajoutent qu'à un âge plus avancé, les enfants doivent être réévalués après l'arrêt des Ig pour prouver la nécessité ou non de continuer le traitement par Ig.
Réduction de la fréquence des infections sous IgIV (pas toujours statistiquement significative)	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
		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. 5 : Recommandation de l'usage des IgIV pour les hypogammaglobulinémies transitoires chez l'enfant, car ce traitement peut présenter des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017].			
Déficit en sous-classe d'IgG (associé ou non à un déficit en IgA)					
Diminution statistiquement significative du nombre annuel moyen d'infections des voies respiratoires	Faible	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Recommandé pour les déficits immunitaires primaire associés avec un défaut significatif en anticorps 3 : Les IgIV sont recommandées chez les personnes qui reçoivent actuellement un traitement par Ig pour un diagnostic de déficit en sous-classe d'IgG, et dont le diagnostic est confirmé par un arrêt du traitement aux Ig. Les IgIV doivent être considérées chez les patients qui ont une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire suppurée. 4 : Le traitement des déficits en sous-	Les déficits en sous-classe d'IgG se caractérisent par un taux faible d'une ou plusieurs classes IgG (IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4) avec un taux global d'IgG légèrement diminué ou proche de la normale. Certaines personnes peuvent également présenter en parallèle un déficit en IgA.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité souhaitent préciser que le traitement du déficit en sous-classe IgG par Ig ne fait pas consensus dans la communauté et ils ajoutent que les preuves scientifiques sont actuellement insuffisantes. Toutefois, les personnes avec un déficit en IgG2 peuvent bénéficier d'un traitement aux Ig si le traitement prophylactique par antibiotique a échoué ou si la personne présente une lésion pulmonaire avancée. Les Ig sont donc envisageables en option de traitement, selon les conditions d'usage mentionnées ci-haut, pour le déficit en sous-classe IgG2 associé ou non avec un déficit en IgA. Les autres déficits en sous-classe IgG associés ou non avec un déficit en IgA doivent être placés dans la catégorie données insuffisantes.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Augmentation statistiquement significative du niveau moyen d'IgG2	Faible	<p>classe d'IgG doit suivre celui pour les déficits sélectifs en IgA et les déficits en anticorps.</p> <p>5 : Les IgIV sont recommandées chez les patients présentant un déficit en sous-classe d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3) associé à des infections récurrentes car ce traitement peut présenter des avantages. Les IgIV sont recommandées chez les patients présentant un déficit en sous-classe d'IgG4, toutefois ce traitement semble présenter peu de bénéfices [Perez <i>et al.</i>, 2017].</p>			
Diminution statistiquement significative du nombre annuel moyen de traitements par antibiotique (déficit en IgA et/ou en sous-classes IgG)	Faible				
<p><i>Il est à noter que ces études incluait seulement des personnes qui n'avaient pas répondu à une prophylaxie antérieure au traitement par IgIV (antibiotique ou extrait bactérien immunomodulateur oral) OU des patients qui avaient un nombre annuel élevé d'infections traitées par antibiotiques.</i></p>					
Déficit en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	<p>Recommandé</p> <p>1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire</p> <p>2 : Les Ig sont recommandées chez les patients présentant 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,</p>	<p>Le déficit en anticorps spécifiques avec un taux normal d'IgG est caractérisé par une réponse inadéquate à certains types antigènes, mais pas à d'autres, conduisant en général à de fréquentes infections des sinus et des poumons.</p>	<p>Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les membres du comité indiquent que les preuves scientifiques pour cette pathologie sont clairement insuffisantes pour le diagnostic et le traitement de cette indication. • Ils indiquent leur accord avec les recommandations du guide britannique. • Les membres du comité souhaitent tout de même placer cette indication dans la section <i>envisageable en option de traitement</i>, en précisant que les données scientifiques sont insuffisantes. • Les membres souhaitent préciser deux conditions d'usage : en cas d'échec du traitement prophylactique des infections par antibiotique / doit

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>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).</p> <p>3 : Les Ig 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 considérées chez les patients qui ont une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire suppurée (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 considérées chez les patients qui ont une bronchiectasie active et/ou une maladie pulmonaire suppurée).</p> <p>4 : Les patients atteints d'un déficit en anticorps peuvent bénéficier dans certains cas d'un traitement de remplacement par IgG. Le choix du traitement doit être basé sur la classification immunologique du déficit</p>			être prescrit par un immunologue.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
		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. 5 : Recommandation de l'usage des Ig pour les déficits immunitaires primaires avec un taux normal en IgG et un déficit en production d'anticorps spécifiques, particulièrement chez les personnes présentant un déficit sélectif en anticorps avec un phénotype mémoire, car ce traitement peut présenter des avantages [Perez <i>et al.</i> , 2017].			
Déficit en chaîne Kappa					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Recommandé pour les déficits immunitaires primaire associés avec un défaut significatif en anticorps 3 : Absence de recommandation	Le déficit en chaîne Kappa est une maladie génétique autosomale récessive caractérisée par un déficit en chaîne légère, associée à une susceptibilité aux infections due à une activation réduite des lymphocytes B pour produire des anticorps et à une diminution de la variété des anticorps. Certains patients peuvent être asymptomatiques.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent que le déficit en chaîne Kappa est asymptomatique et ne nécessite donc pas un traitement par Ig. Les données scientifiques pour cette pathologie sont clairement insuffisantes. Il a donc été décidé que cette indication serait classée dans <i>IgIV/IgSC non recommandées</i>.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Déficit sélectif en IgM avec un diagnostic confirmé					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Recommandé pour les déficits immunitaires primaire associés avec un défaut significatif en anticorps 3 : Absence de recommandation	Le déficit sélectif en IgM est une maladie rare associée à des infections récurrentes, des manifestations allergiques et auto-immunes.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent que les personnes atteintes d'un déficit sélectif en IgM ne présentent pas d'hypogammaglobulinémie et que cette maladie est extrêmement difficile à diagnostiquer. Ils ajoutent que les IgIV ne sont pas recommandées pour le déficit sélectif en IgM, mais qu'elles peuvent être recommandées en cas de présence d'un déficit immunitaire concomitant. Ils complètent le point par le fait qu'une personne avec un déficit immunitaire clinique concomitant devrait subir une réévaluation du diagnostic de déficit sélectif en IgM qui pourrait être erroné. Les membres du comité indiquent leur inquiétude concernant le fait qu'un mauvais diagnostic pourrait être établi pour ce déficit et conduire à l'utilisation inappropriée des Ig. Les IgIV ne sont donc pas recommandées pour les déficits sélectifs en IgM, mais il est nécessaire de s'assurer qu'il n'y a pas un autre déficit immunitaire associé. Une note de bas de tableau doit être ajoutée pour indiquer l'importance d'éliminer la possibilité de l'existence d'un autre déficit immunitaire plus grave.
Déficit isolé en IgG primaire					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Recommandé pour les déficits immunitaires primaire associés avec un défaut significatif en anticorps 3 : Absence de recommandation	Le déficit isolé en IgG est une maladie génétique résultant d'Un faible taux d'IgG alors que les taux des autres Ig sont normaux.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité recommandent sans aucun doute les Ig comme traitement pour cette indication, malgré un diagnostic difficile à poser pour cette pathologie.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Mutation gain de fonction de CARD11					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Recommandé pour les déficits immunitaires primaire associés avec un défaut significatif en anticorps 3 : Absence de recommandation	Une mutation gain de fonction de CARD11 conduit à un dérèglement des lymphocytes B et T entraînant cliniquement un déficit immunitaire sévère.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité recommandent d'envisager en option de traitement l'usage des Ig pour cette indication, le tout en raison d'une mauvaise qualité de la production des Ig. Toutefois, la littérature sur le sujet est clairement insuffisante et il faut le spécifier. La condition d'usage doit inclure la notion d'infections répétées (infection sévère, inhabituelle ou récidivante, telle que mentionnée plus haut).
Déficits immunitaires associés à une dérégulation immunitaire					
Lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	La lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire est une maladie génétique rare qui se caractérise par une prolifération inappropriée de macrophages bénins activés, une hémaphagocytose intense, mais aussi par un défaut de l'activité cytotoxique des lymphocytes NK et des lymphocytes T CD8+ provoquant une hypercytokinémie. Cette maladie se développe dès les premiers mois de l'vie de l'enfant et peut être fatale.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> En se basant sur la littérature actuelle, les membres du comité ne recommandent pas l'usage des IgIV chez les patients atteints d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire. Ils ajoutent que les Ig peuvent être à considérer dans le traitement de la forme secondaire de la pathologie chez l'adulte.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Anomalie des lymphocytes T régulateurs associée à un syndrome de dérèglement immunitaire polyendocrinopathie entéropathie lié au chromosome X ou d'un déficit en CD25 ou BACH2					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Le syndrome de dérèglement immunitaire polyendocrinopathie entéropathie lié au chromosome X est une maladie rare associant un déficit immunitaire, une polyendocrinopathie et une entéropathie. Le déficit en CD25 est une maladie génétique rare caractérisée par un mauvais fonctionnement du récepteur de l'IL-2, résultant de syndromes identiques au syndrome de dérèglement immunitaire polyendocrinopathie entéropathie lié au chromosome X ou au déficit immunitaire combiné sévère. Le déficit en BACH2 est caractérisé par la présence d'un déficit immunitaire et d'une inflammation intestinale.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Aucune littérature n'existe pour le moment sur l'efficacité des Ig dans le traitement du syndrome de dérèglement immunitaire polyendocrinopathie entéropathie lié au chromosome X ou du déficit en CD25. Pour le déficit en BACH2, il y a très peu de littérature. Il a donc été décidé que cette indication serait classée dans <i>données insuffisantes</i>.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Déficit en LRBA ou CTLA4					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Le déficit en LRBA se caractérise par des symptômes auto-immuns, une lymphoprolifération et un déficit immunitaire. Le déficit en CTLA4 est une maladie rare qui se caractérise par une hypogammaglobulinémie, des infections récurrentes, des symptômes auto-immuns et une hypertrophie des ganglions lymphatiques, du foie et de la rate.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent que les déficits en CTLA4 et LRBA sont associés en général à une hypogammaglobulinémie et que la littérature (études de cas exclues des présents travaux) supporte fortement l'usage des Ig pour ces deux pathologies. Les membres du comité recommandent l'usage des Ig pour cette indication.
Mutation gain de fonction de STAT3					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	La mutation gain de fonction de STAT3 est une maladie auto-immune précoce caractérisée par une adénopathie, des cytopénies auto-immunes, une auto-immunité multiorgane, des infections et un eczéma.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent que les personnes avec une mutation gain de fonction de STAT3 présentent un tableau clinique de déficit immunitaire commun variable pour lequel les IgIV doivent être recommandées en présence d'une hypogammaglobulinémie ou d'une mauvaise réponse vaccinale. Les membres mentionnent que les Ig sont <i>donc envisageables en option de traitement</i> pour cette indication en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante ou d'une hypogammaglobulinémie.
Déficits immunitaires associés à une auto-immunité avec ou sans lymphoprolifération					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication	Les déficits immunitaires associés à une auto-immunité avec ou	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les	<ul style="list-style-type: none"> Selon le comité, aucune preuve n'existe sur l'utilité des Ig pour le traitement de la polyendocrinopathie auto-immune avec

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
		1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	sans lymphoprolifération comprennent la polyendocrinopathie auto-immune avec candidose et dystrophie ectodermique, une mutation combinée hypomorphique et d'activation de ZAP-70, une mutation gain de fonction de JAK1 ou un déficit en ITCH, TTP2 ou prolidase.	déficits immunitaires primaires)	candidose et la dystrophie ectodermique. <ul style="list-style-type: none"> Dans le cas d'une mutation de ZAP70, JAK1 ou ITCH et la prolidase, les preuves ne sont pas claires. Un seul cas de mutation de TTP2 est aujourd'hui décrit dans la littérature. Ils indiquent qu'ils ne peuvent statuer, car ces maladies sont très rares et les preuves insuffisantes. Il a donc été décidé que cette indication serait classée dans <i>données insuffisantes</i>.
Syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Le syndrome lymphoprolifératif auto-immun est une maladie génétique rare se caractérisant par une lymphoprolifération non maligne, une cytopénie multiligée et un risque accru tout au long de la vie de développer un lymphome Hodgkinien ou non-Hodgkinien.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Le comité indique que les preuves scientifiques suggèrent que l'usage des Ig n'est pas approprié pour le traitement de ce groupe de pathologies. Il a donc été décidé que cette indication serait classée dans <i>IgV/IgSC non recommandées</i>.
Syndromes de dérèglement immunitaire avec colite					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire	L'indication de syndrome de dérèglement immunitaire avec colite comprend le déficit en IL-10, IL-	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires	<ul style="list-style-type: none"> Le comité indique que le traitement de cette pathologie est plutôt tourné vers la colite. Les <i>données sont insuffisantes</i> pour l'administration d'Ig.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
		2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	10Ra ou IL-10Rb ou une haploinsuffisance en NFAT5.	primaires)	
Syndromes lymphoprolifératifs liés à X et autres déficits immunitaires associés à une susceptibilité au virus d'Epstein-Barr					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Les Ig sont recommandées (universellement) pour les patients qui ont un diagnostic confirmé ou suspecté d'immunodéficience primaire associé à des preuves d'hypogammaglobulinémie. 4 : Les IgIV doivent être données aux patients atteints d'un syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, et avec une hypogammaglobulinémie et des infections.	Le syndrome lymphoprolifératif lié à X comprend les déficits en XIAP ou SAP. Cette maladie provient d'un défaut des lymphocytes T et des cellules NK qui se caractérise par une réponse anormale à une infection au virus Epstein-Barr, provoquant une insuffisance hépatique, un déficit immunitaire, des lymphomes et une maladie lymphoproliférative mortelle ou une aplasie médullaire. Le déficit en CD27 est associé avec une immunodéficience et une virémie du virus Epstein-Barr symptomatique persistante. Une susceptibilité au virus Epstein Barr comprend un déficit en RASGRP1, CD70, CTPS1, RLTPR, ITK, MAGT1 ou PRKCD.	Oui (comme traitement de substitution des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> • Les membres du comité indiquent que les IgIV sont parfois utilisables dans le cas d'hémophagocytose et de lymphohystiocytose hémophagocytaire et ils ajoutent que les recommandations des Ig pour les maladies lymphoprolifératives liées au chromosome X (déficit en SAP ou XIAP) sont actuellement sujettes à débat dans la littérature. • Toutefois, ils rajoutent que les IgIV doivent être recommandées lors d'un déficit en XIAP ou en SAP en présence d'une hypogammaglobulinémie des IgG. • Les membres du comité indiquent également leur volonté de remplacer le terme "lymphohystiocytose hémophagocytaire associée à l'EBV" par "syndrome lymphoprolifératif lié à X", car la nomenclature des maladies associées à cette indication a été modifiée. • Les autres déficits de cette catégorie ne présentent en général aucune hypogammaglobulinémie, toutefois les personnes atteintes par un déficit en CD70 ou CD27 peuvent développer une hypogammaglobulinémie des IgG dont le traitement par IgIV est recommandé dans ce contexte. • Étant donné que les conditions d'usage pour ces deux types d'indications sont identiques, il a été décidé de garder l'ensemble de ces déficits sous une même indication. • Les IgIV/IgSC sont donc <i>envisageables en option de traitement</i> pour ce groupe d'indications en présence d'une hypogammaglobulinémie des IgG.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires, de leur fonction ou des deux					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Les déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires, de leur fonction ou des deux comprennent entre autres un déficit en p14/LAMTOR2, une neutropénie avec un déficit immunitaire combiné, un déficit en GATA2 ou en Rac2 et un déficit en cellules phagocytaires.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité rapportent qu'aucune des maladies présentant un déficit de la phagocytose n'est traité aujourd'hui par Ig. Il a donc été décidé que cette indication serait classée dans <i>IgIV/IgSC non recommandées</i>.
Défauts dans l'immunité intrinsèque ou innée					
Ensemble des défauts de l'immunité intrinsèque ou innée (sauf le syndrome de WHIM)					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Les défauts de l'immunité intrinsèque ou innée comprennent entre autres une prédisposition aux infections bactériennes invasives (déficit en IRAK4, MyD88, IRAK1, ou en TIRAP), l'asplénie congénitale isolée, une mutation gain de fonction de STAT1, les déficits en IL-17F, IL-17RA ou en IL-17RC ou ACT1 ou CARD9, le	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent qu'aucune utilisation des Ig n'est actuellement faite pour traiter ce groupe de pathologies. L'utilisation d'Ig pour traiter un défaut en STAT1 en association avec un défaut de l'immunité innée n'est pas recommandée, toutefois un défaut en STAT1 associé à un défaut humoral peut être traité par Ig, comme indiqué dans une autre catégorie d'indication. Il est pertinent de garder ce groupe d'indications dans une catégorie générale pour ne pas limiter l'utilisation du GUO à la suite de la découverte de nouvelles mutations. Il a donc été décidé que cette indication serait classée dans <i>IgIV/IgSC non recommandées</i>.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
			trypanosomiase, la prédisposition à autres infections, la prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes, l'épidermodysplasie verruciforme, le déficit en EVER1 ou EVER2, les prédispositions aux infections virales sévères (déficits en STAT1 ou STAT2 ou IRF7 ou IFNAR2 ou CD16 ou MDA5) et une encéphalite causée par le virus herpès simplex.		
Syndrome de WHIM					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation 4 : Le traitement du syndrome de WHIM doit inclure un traitement de remplacement en IgG, G-CSF ou les deux pour réduire l'incidence des infections.	Le syndrome de WHIM est une maladie immunologique à transmission autosomique dominante qui se caractérise par une neutropénie, une myélokathexis et une hypogammaglobulinémie associée à une susceptibilité aux lésions dues au papillomavirus humain et à risque accru d'infections bactériennes.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Pour le syndrome de WHIM, les membres indiquent que cette pathologie doit être traitée par des Ig.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Maladies auto-inflammatoires					
Dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou déficit en ADA2					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Une mutation du gène <i>PLCg2</i> conduit à un déficit en anticorps et un dérèglement du système immunitaire. Le déficit en ADA2 est une maladie auto-inflammatoire rare qui se caractérise par une vasculopathie avec éruption cutanée liveloïde, une immunodépression modérée, des symptômes systémiques variés et la survenue d'accidents cérébraux ischémiques récidivants.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Le déficit en anticorps associé au PLCg2 et le déficit en ADA2 associé à une hypogammaglobulinémie sont deux maladies où les Ig pourraient être potentiellement <i>envisageables en option de traitement</i> en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante ou d'une hypogammaglobulinémie.
Maladies auto-inflammatoires (sauf pour dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou en ADA2)					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Non recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation 4 : Le traitement des interféronopathies de type 1 doit être directement dirigé vers les infections et les complications auto-immunes [Bonilla <i>et al.</i> , 2015].	Les maladies auto-inflammatoires regroupent des maladies caractérisées par une réaction excessive du système immunitaire inné à l'encontre de substances ou de tissus qui sont présents dans l'organisme.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Toutes les autres maladies auto-inflammatoires ne présentent pas d'indication pour les Ig. Il a donc été décidé que cette indication serait classée dans <i>IgIV/IgSC non recommandées</i>.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Déficits du complément					
Déficit du complément associé à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Le déficit du complément associé à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé comprend un déficit en C1q, C1r, C1s, C2 ou C4.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> • Selon l'expérience des membres du comité, l'usage des Ig n'est pas recommandé pour ce groupe d'indication.
Ensemble des déficits du complément sauf pour ceux associés à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Les déficits du complément sont associés à une susceptibilité élevée aux infections telles que les infections disséminées aux <i>Neisserias</i> (déficit en C5, C6, C7, C8, C9, properdine ou en facteur D) ou les infections récurrentes aux bactéries pyogènes (mutation avec perte de fonction de C3 ou du facteur B; ou déficit en MASP2 ou en ficoline 3), ou avec une susceptibilité faible aux infections (déficit en inhibiteur C1, en inhibiteur du complexe d'attaque membranaire ou de CD55 (maladie de CHAPLE)).	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> • Selon l'expérience des membres du comité, l'usage des Ig n'est pas recommandé pour ce groupe d'indication.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Phénocopies des déficits immunitaires primaires					
Phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à une mutation somatique					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Les phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à une mutation somatique comprennent le syndrome lymphoprolifératif auto-immun causé par une mutation de FAS, le syndrome leucoprolifératif auto-immun causé par une mutation de RAS, la cryopyrinopathie et le syndrome hyperéosinophilique causé par une mutation somatique de STAT5b.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Pour ce groupe d'indications, les membres du comité indiquent que les Ig ne sont pas recommandés.
Phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à des auto-anticorps					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Absence de recommandation spécifique pour cette indication 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Les phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à des auto-anticorps comprennent la candidose cutanéomuqueuse chronique (auto-Ac dirigé contre IL-17 ou IL-22), le déficit immunitaire à l'âge adulte avec	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Pour les phénocopies associées à des auto-anticorps, les membres du comité indiquent que la littérature renferme des études de cas qui utilisent des Ig à forte dose sans conclure sur l'efficacité des Ig dans le traitement de cette pathologie.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
			susceptibilité aux mycobactéries (auto-Ac dirigé contre IFNg), l'infection récurrente de la peau (auto-Ac dirigé contre IL-6), la protéinose alvéolaire pulmonaire (auto-Ac dirigé contre GM-CSF), l'angioœdème acquit (auto-Ac dirigé contre l'inhibiteur de C1) et le syndrome hémolytique et urémique atypique (auto-Ac dirigé contre le facteur H).		
Syndrome de Good					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandé en général pour les déficits immunitaire primaire 2 : Les Ig sont recommandées chez les personnes atteintes d'un thymome associé à une déplétion profonde en lymphocyte B et/ou à un déficit significatif en anticorps. 3 : Les Ig sont recommandées chez les personnes atteintes d'un thymome associé à une hypogammaglobulinémie.	Le syndrome de Good correspond à l'association d'un thymome avec une hypogammaglobulinémie.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres recommandent l'usage des Ig dans les cas de syndrome de Good ou de thymome associé à une hypogammaglobulinémie des IgG.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Déficits immunitaires secondaires					
Hypogammaglobulinémie iatrogène (médicamenteuse) à la suite d'un traitement					
Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux anti-monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab, à un traitement aux agents immunosuppresseurs, ou à un médicament (agents antinéoplasiques, médicaments antiépileptiques, etc.)					
Rituximab : Diminution statistiquement significative du taux d'infection en faveur des IgIV	Faible	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à 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 3 : Les IgIV sont recommandées chez les patients présentant 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 entérovirus. 5 : 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 [Perez <i>et al.</i> , 2017].	Développement d'une hypogammaglobulinémie suite à un traitement au rituximab.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaire)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité ont souhaité préciser que les données portant sur cette indication sont actuellement en cours de développement. Ils ajoutent que certains patients avec une hypogammaglobulinémie à la suite d'un traitement au rituximab ont besoin d'Ig pour limiter le développement d'infections, toutefois ce n'est pas le cas pour tous les patients traités au rituximab. Par exemple, l'état d'un patient avec une hypogammaglobulinémie légère ne nécessite pas un traitement par Ig, alors qu'une personne avec une hypogammaglobulinémie associée à un traitement immunosuppresseur sévère aurait avantage à être traitée avec des Ig. Les IgIV/IgSC pour cette indication doivent être <i>envisageables en option de traitement</i> lors d'infection à répétition, ou d'un taux d'IgG < 2 g/l chez l'adulte ou d'une immunosuppression importante ou d'une splénectomie. Il est à noter que le taux d'IgG reflétant une hypogammaglobulinémie est variable selon l'âge du patient.
Autres anti-monoclonaux ciblant les lymphocytes B : aucune conclusion	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à une hypogammaglobulinémie relative	Développement d'une hypogammaglobulinémie à la suite d'un traitement avec des	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits)	<ul style="list-style-type: none"> Les recommandations élaborées pour le rituximab sont applicables également pour les anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B. Il a été proposé de faire une recommandation

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
ne peut être tirée par manque de données probantes.		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 3 : Les IgIV sont recommandées chez les patients présentant 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 entérovirus. 4 : 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 [Perez <i>et al.</i> , 2017],	anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B.	immunitaires (secondaire)	unique pour l'ensemble des indications d'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement qui partagent les mêmes conditions d'usage. • Les membres du comité se sont donc accordés sur le point de recommander les Ig <i>en option de traitement</i> pour cette indication.
Agents immunosuppresseurs: Pour les <u>corticostéroïdes</u> : diminution statistiquement significative du taux d'infection en faveur des IgIV	Faible	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à 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 3 : Absence de recommandation	Développement d'une hypogammaglobulinémie suite à un traitement par immunosuppresseur dont les corticostéroïdes.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	• Les membres du comité indiquent que les traitements par mycophénolate et cyclophosphamide ne nécessitent pas l'usage d'Ig, sauf dans le cas d'hypogammaglobulinémie. • Les stéroïdes induisent souvent une hypogammaglobulinémie, toutefois le traitement de remplacement des Ig n'est pas recommandé dans ces conditions. • L'azathioprine ne conduit pas à une hypogammaglobulinémie sauf lors d'une surdose du médicament. • Les JAK inhibiteurs ne conduisent presque jamais au développement d'une hypogammaglobulinémie, mais certains patients immunosupprimés et traités avec ce médicament pourraient bénéficier d'un traitement aux Ig. Toutefois la littérature est insuffisante sur ce dernier point.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
					<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité se sont accordés sur le point de recommander les Ig <i>en option de traitement</i> chez les patients traités aux agents immunosuppresseurs selon les mêmes conditions d'usage que celles énoncées pour le rituximab.
<p>Autres médicaments (agents antinéoplasiques, médicaments antiépileptiques, etc.) aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes</p>	Insuffisant	<p>Recommandé</p> <p>1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical.</p> <p>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</p> <p>3 : Absence de recommandation</p>	Développement d'une hypogammaglobulinémie à la suite de l'utilisation d'un médicament.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent que l'usage d'Ig en cas d'hypogammaglobulinémie associée aux agents antinéoplasiques est fortement recommandé, car les patients sont à risque d'infection grave. Pour les antiépileptiques, les membres du comité indiquent leur approbation pour répéter pour cette indication les mêmes recommandations que celles élaborées pour les agents immunosuppresseurs. Les membres du comité se sont donc accordés sur le point de recommander les Ig <i>en option de traitement</i> pour cette indication.
Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux CAR-T					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	<p>Recommandé</p> <p>1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à une hypogammaglobulinémie relative à une autre maladie ou à un traitement médical.</p> <p>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</p> <p>3 : Absence de recommandation</p>	Développement d'une hypogammaglobulinémie à la suite de l'utilisation d'un traitement par CAR-T.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent que l'arrêt du traitement par Ig chez des patients présentant une hypogammaglobulinémie à la suite d'un traitement en CAR-T peut conduire au décès du patient à la suite d'une infection grave. Les IgIV/IgSC sont recommandés chez toutes les personnes traitées par CAR-T, car le taux de lymphocytes B diminue fortement après ce traitement. Toutefois un traitement inefficace par CAR-T ne conduit pas à une hypogammaglobulinémie.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux agents ciblant les plasmocytes					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à 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 3 : Absence de recommandation	Développement d'une hypogammaglobulinémie à la suite d'un traitement aux agents ciblant les plasmocytes.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité souhaitent préciser que cette indication est redondante avec les recommandations sur l'usage des Ig en hématologie pour les myélomes multiples. Après une discussion, il a été conclu qu'une indication de bas de page devra être ajoutée pour certains déficits immunitaires secondaires indiquant que pour les maladies sous-jacentes (myélome multiple, leucémie myéloïde aiguë...), il faut se référer au GUO des immunoglobulines en hématologie. Actuellement, l'anti-CD38 est utilisé uniquement pour le traitement des myélomes multiples et le bortezomib pour le rejet des greffes rénales, les myélomes multiples mais aussi dans d'autres conditions. Les données sont insuffisantes pour élaborer une recommandation.
Anomalie du système lymphatique ou perte de protéine suffisamment importante pour entraîner une hypogammaglobulinémie					
Hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax					
Aucune différence statistiquement significative quant au nombre d'infections du sang, au nombre d'autres infections et à la survie jusqu'à la sortie de l'hôpital	Faible	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à 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 3 : Absence de recommandation	Développement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax, un épanchement du chyle dans la cavité pleurale qui résulte d'une lésion du canal thoracique.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité précisent que dans certains cas les Ig sont recommandées chez les patients avec un chylothorax, notamment en cas d'hypogammaglobulinémie profonde et/ou d'infection et/ou chez les personnes fragiles. Les IgSC doivent être recommandées en première intention, car l'administration des IgLV conduit à l'aggravation de la fuite d'Ig associée au chylothorax. La diffusion lente des IgSC n'induit pas de différence de gradient et donc n'aggrave pas la fuite d'Ig. Les Ig sont envisageables <i>en option de traitement</i> en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante ou d'une hypogammaglobulinémie profonde correspondant à un taux d'IgG inférieur à 2 g/l chez l'adulte ou d'une immunosuppression importante.
Augmentation statistiquement significative du taux de mortalité dans le groupe qui a reçu des IgIV	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Hypogammaglobulinémie secondaire à une entéropathie exsudative					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à 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 3 : Absence de recommandation	Développement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à une entéropathie exsudative qui se caractérise par une perte excessive de protéines plasmatiques dans le tube digestif provoquée par un obstacle au drainage lymphatique intestinal ou à une altération de la barrière épithéliale.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité ont indiqué leur approbation pour établir la même recommandation et les mêmes conditions d'usage pour cette indication que pour le chylothorax. Les IgSC doivent également être recommandées en première intention.
Hypogammaglobulinémie secondaire à une lymphangiectasie intestinale					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à 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 3 : Absence de recommandation	Développement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à une lymphangiectasie intestinale qui se caractérise par une obstruction ou une malformation des vaisseaux lymphatiques intramuqueux de l'intestin grêle.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité ont indiqué leur approbation pour établir la même recommandation et les mêmes conditions d'usage pour cette indication que pour le chylothorax. Les IgSC doivent également être recommandées en première intention.
Hypogammaglobulinémie secondaire à un lymphœdème					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à une hypogammaglobulinémie relative	Développement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un lymphœdème qui	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité ont indiqué leur approbation pour établir la même recommandation et les mêmes conditions d'usage pour cette indication que pour le chylothorax.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
		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 3 : Absence de recommandation	se caractérise par une enflure causée par une accumulation de liquide lymphatique dans une partie du corps.	immunitaires (secondaire)	<ul style="list-style-type: none"> Les IgSC doivent également être recommandées en première intention.
Hypogammaglobulinémie secondaire à un syndrome néphrotique					
Augmentation statistiquement significative du niveau moyen d'IgG sérique et du niveau moyen d'albumine sérique entre les périodes avant et après le début du traitement par IgIV chez des adultes qui ont atteint un niveau d'IgG supérieur à 600 mg/dL après un traitement par IgIV	Faible	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à 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 3 : Absence de recommandation	Développement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un syndrome néphrotique qui se caractérise par excrétion excessive de protéines dans l'urine, conduisant à une accumulation de liquide dans l'organisme, à un faible taux d'albumine et à des taux élevés de lipides dans le sang.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> Pour cette indication, les membres du comité ont souhaité indiquer que classiquement les Ig ne sont pas recommandées pour le syndrome néphrotique. Toutefois, ils ajoutent que les Ig peuvent être indiquées dans des conditions exceptionnelles. Par exemple, lors d'un traitement au rituximab pour traiter le syndrome néphrotique, qui est d'ailleurs de plus en plus utilisé, les patients peuvent développer une susceptibilité accrue aux infections. Les membres du comité recommandent l'utilisation des Ig <i>en option de traitement</i> avec les conditions d'usage décrites pour les hypogammaglobulinémies associées aux agents antinéoplasiques.
Aucune différence statistiquement significative quant au nombre de personnes avec une infection bactérienne entre les personnes qui ont reçu ou non des Ig	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Hypogammaglobulinémie secondaire chez un grand brûlé					
Différence statistiquement significative en faveur des IgIV quant aux niveaux sériques d'IgG	Faible	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à 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 3 : Absence de recommandation	Développement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un hypercatabolisme suite à une brûlure grave chez les grands brûlés.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> • Pour cette indication qui n'est pas d'ordre chronique, mais ponctuel, les membres du comité indiquent qu'il serait important de réévaluer l'état clinique du patient tous les mois. • Ils ajoutent que le besoin en Ig diminue rapidement après le rétablissement de la condition. • À la suite de la présentation des données et d'une discussion entre les membres du comité, il a été décidé que l'hypogammaglobulinémie chez les grands brûlés devrait être classée dans <i>données insuffisantes</i> avec une note de bas de page indiquant que l'utilisation des Ig est transitoire et doit être réévaluée régulièrement.
Hypogammaglobulinémie secondaire à une dystrophie myotonique de Steinert					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à 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 3 : Absence de recommandation	Développement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à une dystrophie myotonique de Steinert qui se caractérise par une faiblesse musculaire, une myotonie ou des troubles du rythme cardiaque, etc.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> • Les membres du comité indiquent que la littérature sur ce sujet est composée d'études de cas, qui montrent une diminution du nombre d'infections pulmonaires à la suite des traitements par IgIV chez les personnes présentant une hypogammaglobulinémie associée à une dystrophie myotonique de Steinert. • L'hypogammaglobulinémie associée à cette maladie est d'ailleurs basée sur une augmentation de la clairance comparable au lymphœdème. • Les membres du comité ont décidé d'élaborer la même recommandation pour cette indication que pour le lymphœdème.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Chez les nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature					
Usage des IgIV en prévention d'infection nosocomiale ou de septicémie					
Aucune différence statistiquement significative quant au nombre d'infections	Modéré	Absence de recommandation 1 : Absence de recommandation 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation 5 : L'utilisation des IgIV en prophylaxie chez des nouveau-nés prématurés avec un système immunitaire immature dépend des coûts et de la valeur attribuée aux résultats cliniques [Perez <i>et al.</i> , 2017].	Les nouveau-nés prématurés présentent à leur naissance un système immunitaire immature qui les expose à un risque d'infection élevé.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent que la majorité des Ig passent de la mère à l'enfant durant les 3 derniers mois du stade gestationnel. Ils ajoutent que de nombreuses études ne montrent aucune efficacité des IgIV comme traitement de prévention des infections, toutefois de nombreux centres continuent de prescrire des Ig dans ce contexte. Il est également nécessaire de tenir compte du risque associé à la transfusion de produits sanguins tels que les Ig comparativement à leur efficacité dans un contexte de prévention des infections pour cette population très jeune et à risque de développer une réaction transfusionnelle. Les membres du comité proposent de demander l'avis de quelques médecins néonatalogistes avant d'établir une recommandation définitive. Les néonatalogistes consultés indiquent que les IgIV ne sont pas recommandées en prévention des infections en se basant sur les résultats des études et sur leur expérience. Les résultats montrent une légère diminution du taux d'infections dans certaines études, ainsi qu'aucune différence significative du taux de décès, du temps d'hospitalisation et de la présence de facteur de morbidité. Ils ajoutent qu'il n'y a pas de preuve aujourd'hui pour recommander systématiquement les IgIV en prévention des infections, de plus le rapport coût/bénéfice n'a pas été établi. Les néonatalogistes indiquent que les soins apportés aux nouveau-nés prématurés doivent impliquer le moins d'intervention possible, dont mettre en contact le moins possible les nouveau-nés prématurés avec des produits sanguins tels que les Ig.
Aucune différence statistiquement significative du nombre d'entérocrites nécosantes, de la durée d'hospitalisation et du taux de décès	Modéré à élevé				
Augmentation statistiquement significative du taux d'IgG en faveur des IgIV	Élevé				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
Usage des IgIV pour le traitement d'infection ou de septicémie					
Diminution statistiquement significative du taux de décès en faveur des IgIV	Faible	Absence de recommandation 1 : Absence de recommandation 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Les nouveau-nés prématurés présentent à leur naissance un système immunitaire immature qui ne leur permet pas de combattre efficacement une infection.	Oui (comme traitement de remplacement des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> En ce qui concerne le traitement des infections, les preuves scientifiques semblent indiquer l'efficacité des IgIV, malgré des résultats contrastés. Les membres du comité proposent de recommander l'usage des IgIV en <i>option de traitement chez les nouveau-nés prématurés</i> comme traitement d'infection selon le niveau de prématurité et de la sévérité de l'infection. La posologie des IgIV dans le cas du traitement des infections chez les nouveau-nés prématurés a été la source d'une discussion qui n'a pas permis d'aboutir à une conclusion. Les membres du comité n'ont pas souhaité se prononcer sur la dose d'Ig à recommander chez les nouveau-nés prématurés par manque d'information. Les membres du comité ajoutent que les immunologues ne sont pas consultés lors de la prescription des Ig chez les prématurés, quel que soit le contexte. Les membres du comité proposent de demander l'avis de quelques médecins néonatalogistes avant d'établir une recommandation définitive. Les néonatalogistes consultés indiquent que les IgIV sont à recommander en option de traitement dans le cas d'infection grave menaçant la vie des nouveau-nés prématurés. Toutefois aucun bénéfice clair des IgIV dans ce contexte n'a été encore établi. Ils ajoutent que la confirmation d'un diagnostic de septicémie est difficile à établir chez les nouveau-nés prématurés car il nécessite une prise de sang de 1mL selon leur expérience, les néonatalogistes indiquent que l'usage d'antibiotiques est courant pour traiter les infections et qu'il est extrêmement rare d'utiliser des IgIV. La dose employée d'IgIV pour le traitement des infections devrait être discuté avec des collègues immunologues ou infectiologues pour établir au
Diminution statistiquement significative du taux des hospitalisations en faveur des IgIV	Faible				
Augmentation statistiquement significative du taux d'IgG en faveur des IgIV	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie 4 : Bonilla <i>et al.</i> , 2015	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Commentaires des membres du comité consultatif
					mieux la posologie à utiliser pour chaque nouveau-né prématuré à traiter. À cause de la fragilité des nouveau-nés il n'est pas recommandé d'utiliser des IgSC.
Hypogammaglobulinémie associée à la malnutrition					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes	Insuffisant	Recommandé 1 : Recommandées pour prévenir des infections sévères et récurrentes dû à 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 3 : Absence de recommandation	Développement d'une hypogammaglobulinémie suite à une malabsorption due à des carences nutritionnelles.	Oui (comme traitement de substitution des Ig pour les déficits immunitaires secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité mentionnent qu'une hypogammaglobulinémie transitoire associée à une malnutrition n'est pas une indication pour laquelle l'usage des Ig est à recommander d'emblée. Ils s'accordent sur l'importance d'élaborer une recommandation sur l'hypogammaglobulinémie associée à la malnutrition. Les membres du comité ajoutent que les données scientifiques provenant d'étude de cas (exclues des présents travaux à cause du devis de l'étude) montrent d'ailleurs que les IgIV ne sont pas recommandées d'emblée, car généralement une correction de la malnutrition suffit pour résoudre l'hypogammaglobulinémie. Les membres du comité suggèrent de placer l'hypogammaglobulinémie associée à la malnutrition dans <i>données insuffisantes</i>.

DISCUSSION

Bilan des principaux constats

Les données extraites de la littérature scientifique sur l'efficacité des Ig et qui ont servi à formuler des recommandations sur leur usage optimal en immunologie clinique portent à la fois sur les IgIV et les IgSC, mais elles ont été peu nombreuses. 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 puis que 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 de l'efficacité et de l'innocuité des Ig dans ce contexte. En outre un effet bénéfique des IgIV a été observé dans des études primaires comportant des groupes témoins ou des revues systématiques d'étude primaires pour 11 indications soit 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 (associé ou non à un déficit en IgA), les hypogammaglobulinémies secondaires associées aux agents ciblant les lymphocytes B dont le rituximab ou aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose et les hypogammaglobulinémies secondaires à un chylothorax, ou à un syndrome néphrotique, ou chez les grands brûlés, et chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de traitement d'infection, selon un niveau de preuve global jugé de faible à modéré [INESSS, 2020]. Les IgIV sont homologuées par Santé Canada pour les déficits immunitaires primaires comprenant les agammaglobulinémies et les déficits immunitaires communs variables, mais aussi les déficits immunitaires secondaires.

Les recommandations de l'ensemble des GPC retenus et les données expérientielles semblent concorder et permettent de conclure que l'usage des IgIV en première intention est recommandé pour les agammaglobulinémies, les déficits immunitaires communs variables et le syndrome d'hyper IgM, et que l'usage des IgIV est recommandé en option de traitement pour 7 indications, soit le déficit en sous-classe d'IgG2 associé ou non avec un déficit en IgA, l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance, les hypogammaglobulinémies secondaires associées à un traitement aux agents ciblant les lymphocytes B dont le rituximab, ou aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose, et les hypogammaglobulinémies secondaires à un chylothorax, ou à un syndrome néphrotique, ou chez les grands brûlés.

Dans un contexte de prévention des infections, les résultats de la revue systématique de la littérature indiquent, avec un niveau de preuve jugé de modéré à élevé, qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative prouvant une efficacité supérieure des IgIV comparativement à un traitement dont l'efficacité est reconnue chez les

nouveau-nés prématurés [INESSS, 2020]. Dans un contexte de traitement des infections, les résultats discordants des études retenues n'ont pas permis de conclure à propos de l'efficacité des IgIV comme traitement complémentaire aux antibiotiques chez les nouveau-nés prématurés [INESSS, 2020]. De plus les recommandations sur cette indication sont absentes de l'ensemble des GPC retenus. Les données expérientielles ont permis de conclure que l'usage des IgIV en option de traitement est recommandé pour le traitement d'infection grave menaçant la vie du nouveau-né prématuré.

Pour finir, les résultats des recherches systématiques de la littérature n'ont pas permis d'identifier des études probantes sur l'efficacité des IgIV, selon les critères méthodologique de ce projet pour une grand majorité des indications [INESSS, 2020]. Toutefois, l'analyse de l'ensemble des données disponibles permet une lecture différenciée.

- Concernant 8 indications, soit les déficits immunitaires combinés sévères, les déficits immunitaires combinés, les déficits immunitaires combinés avec des caractéristiques associées ou syndromiques, le déficit isolé en IgG primaire, les déficits en LRBA ou en CTL4A, le syndrome de WHIM, le syndrome de Good et l'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux CAR-T, certaines recommandations de bonne pratique clinique et les données expérientielles fournies par les experts montrent un effet clinique bénéfique d'un traitement par les IgIV ou les IgSC en première intention, compte tenu de la gravité des maladies et du peu d'options de traitement disponibles dans ces situations.
- Concernant 11 indications, soit les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X et autres déficits immunitaires associés à une susceptibilité au virus d'Epstein-Barr, le dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou le déficit en ADA2, les déficits en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig, une mutation gain de fonction de CARD11, une mutation gain de fonction de STAT3 et l'hypogammaglobulinémie secondaire à l'usage d'un médicament, ou à une entéropathie exsudative, ou à une lymphangiectasie intestinale, ou à un lymphœdème, ou à une dystrophie myotonique de Steinert, et chez les nouveau-nés prématurés pour le traitement d'infection, certaines recommandations de bonne pratique clinique et les données expérientielles fournies par les experts permettent d'envisager l'usage des IgIV ou des IgSC en option de traitement, étant donné la présence d'une hypogammaglobulinémie et/ou d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante pour lesquelles l'usage des IgIV ou des IgSC peut être recommandé.
- Concernant 11 indications, soit le déficit sélectif en IgA avec un diagnostic confirmé, le déficit en chaine Kappa, la lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire, les syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns, les déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction, l'ensemble des défauts de l'immunité intrinsèque ou inné (sauf le syndrome de WHIM), les maladies auto-inflammatoires (sauf pour le dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou déficit en ADA2), l'ensemble des déficits du complément (sauf pour ceux associés à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé), les phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à une mutation somatique, le déficit sélectif en IgM

avec un diagnostic confirmé et chez les nouveau-nés prématurés en prévention d'infections, les données expérientielles et les mécanismes immunitaires sous-jacents indiquent de ne pas recommander l'usage des IgIV ou des IgSC. Toutefois, un autre déficit immunitaire concomitant au déficit sélectif en IgM peut être présent et nécessiter l'usage des IgIV ou des IgSC. Le diagnostic du déficit immunitaire sous-jacent doit être établi et les recommandations associées à ce déficit doivent être consultées avant l'usage des IgIV ou des IgSC.

- Concernant 9 indications, soit les anomalies des lymphocytes T régulateurs associées à un syndrome de dérèglement immunitaire polyendocrinopathie entéropathie lié au chromosome X ou à un déficit en CD25 ou en BACH2, les auto-immunités avec ou sans lymphoprolifération, les syndromes de dérèglement immunitaire avec colite, les déficits du complément associés à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé, les phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à des auto-anticorps, les déficits en sous-classe d'IgG associés ou non avec un déficit en IgA (sauf pour le déficit en sous-classe IgG2), les hypogammaglobulinémies secondaires à un traitement aux agents ciblant les plasmocytes, ou chez les grands brûlés, ou associée à la malnutrition, les données scientifiques et expérientielles fournies par les experts sont jugées insuffisantes pour élaborer des recommandations pour ces indications. Lors de l'établissement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à l'utilisation d'agents ciblant les plasmocytes pour le traitement des myélomes multiples, des leucémies myéloïdes aiguës ou d'un autre cancer hématologique, les recommandations pour les maladies sous-jacentes indiquées dans le guide d'usage optimal des immunoglobulines en hématologie doivent être consultées. Les données expérientielles fournies par les experts indiquent que, si les IgIV ou les IgSC sont utilisées dans le cas d'une hypogammaglobulinémie secondaire chez les grands brûlés, l'usage des Ig doit être transitoire et réévalué régulièrement. Pour finir, les données scientifiques et expérientielles suggèrent qu'une correction de la malnutrition suffit pour résoudre l'hypogammaglobulinémie.

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

Concernant les IgSC, les résultats des revues systématiques semblent indiquer que l'efficacité que les immunoglobulines transfusées par voie sous-cutanée est au moins aussi efficace que l'administration par voie intraveineuses pour prévenir les infections et augmenter le taux d'IgG sérique à un niveau normal chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire [INESSS, 2020].

Après triangulation, les données scientifiques, de bonne pratique clinique et expérientielles concordent et permettent de recommander une dose d'IgIV de 0,4 à 0,6 g/kg répétée toutes les quatre semaines pour prévenir le développement d'infections chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire. Les membres du comité consultatif soulignent toutefois l'importance d'individualiser ces traitements en administrant la dose d'Ig qui permet d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Pour les IgSC, la triangulation des données a permis de recommander une dose de 0,1 à 0,2 g/kg répétée toutes les semaines. Tout comme pour les IgIV, la dose d'IgSC qui peut être administrée tous les jours, toutes les semaines ou toutes les deux semaines doit être ajustée pour obtenir la réponse clinique souhaitée.

Implications pour le système de santé et implications pour la recherche

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

Les données scientifiques qui soutiennent l'administration des IgSC dans des indications immunologiques portent uniquement sur les déficits immunitaires primaires, de manière générale. De nouvelles études comparant l'efficacité et l'innocuité des IgSC par rapport à celles des IgIV plus spécifiques aux déficits immunitaires permettraient d'établir des recommandations plus précises pour les différentes indications, dont les déficits immunitaires secondaires. De plus, l'administration des IgSC pourrait, dans certains cas, apporter une amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes d'un déficit immunitaire, notamment lorsque les traitements par perfusion nécessitent des déplacements fréquents et de longues durées dans les centres hospitaliers.

Forces et limites de l'évaluation

Une des forces principales de ce rapport est qu'il repose sur une méthode rigoureuse et transparente ainsi que sur des sources de données nombreuses et diversifiées. Les données scientifiques sont basées sur une recherche systématique de la littérature scientifique pour l'ensemble des indications immunologiques, élaborée à partir d'une recherche, d'une évaluation de la qualité de chaque document retenu ainsi que d'une synthèse et d'une analyse critique des résultats observés. À ces données se sont ajoutées des recommandations de bonne pratique clinique, dont la qualité a été évaluée à partir d'une grille reconnue, et une analyse des données contextuelles et expérientielles intégrant l'opinion d'experts québécois. La triangulation des différentes sources de données, en compensant les biais inhérents à chacune d'elles, a permis l'élaboration de recommandations dont la fiabilité est ainsi accrue.

La principale limite de cette évaluation tient à la faiblesse et à l'absence des données scientifiques disponibles pour évaluer l'efficacité des IgIV ou des IgSC pour la majorité des indications étudiées. Ce constat s'explique notamment par le fait que les déficits immunitaires sont des maladies rares qui peuvent difficilement faire l'objet d'une étude employant comme comparateur un placebo ou une autre option thérapeutique puis que l'usage des Ig est reconnu comme étant le traitement standard et indispensable. En outre, la grande majorité des études portant sur l'efficacité des Ig comme traitement de prévention des infections pour les déficits immunitaires sont majoritairement des études de cas ou des séries de cas, qui n'ont pas été sélectionné dû aux critères méthodologiques préétablis pour ce projet. En effet, leur efficacité dans 10 des 11 indications pour lesquelles des études primaires ont été retenues est associée à un niveau de preuve jugé majoritairement faible. Concernant l'ensemble des indications dans lesquelles leur efficacité est associée un niveau de preuve faible, une grande majorité des études disponibles étaient des études quasi-expérientielles avant-après avec un petit nombre de participants, si bien qu'il est difficile d'en généraliser les résultats avec confiance et de les appliquer à toutes les personnes atteintes de la pathologie couverte par l'indication étudiée. Concernant les autres indications, aucune étude primaire n'était disponible pour évaluer l'efficacité des IgIV. Les recommandations des GPC et l'avis des experts, en accord avec les recommandations internationales et les recommandations des sociétés savantes, ont constitué une source de données qui a eu un poids important dans l'élaboration des recommandations.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Les recommandations cliniques de l'INESSS sur l'usage optimal des IgIV en immunologie clinique sont le fruit d'un travail systématique et rigoureux, qui a intégré les données scientifiques, les meilleures recommandations de bonne pratique clinique et l'expérience de cliniciens québécois issus de différentes spécialités (immunologie, hématologie et néonatalogie). Des données contextuelles ont également été considérées. La triangulation de ces différentes sources de données a permis d'accroître la fiabilité des recommandations. Celles-ci ont été rédigées dans un souci de concision et de clarté dans l'intention de les reprendre dans un GUO destiné aux immunologues et aux autres spécialistes qui prescrivent ou administrent des traitements par IgIV ou IgSC dans des indications immunologiques. L'argumentaire scientifique, contextuel et expérientiel qui a conduit aux recommandations cliniques est présenté au tableau 3, dans la section qui porte sur les résultats.

Indications pour lesquelles les IgIV ou les IgSC sont recommandées et conditions d'usage
<p>Déficits immunitaires combinés sévères</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un déficit immunitaire combiné sévère.
<p>Déficits immunitaires combinés</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un déficit immunitaire combiné.
<p>Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un déficit immunitaire combiné avec caractéristiques associées ou syndromiques.
<p>Agammaglobulinémies</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non.
<p>Déficits immunitaires communs variables</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté de déficit immunitaire commun variable génétiquement caractérisé ou non.
<p>Syndrome d'hyper IgM</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un syndrome d'hyper IgM.
<p>Déficit isolé en IgG primaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un déficit isolé en IgG primaire. <p><i>Une recherche d'un défaut de production d'anticorps spécifique concomitant au déficit isolé en IgG doit être effectuée avant la prescription d'un traitement par Ig.</i></p>

<p>Déficit en LRBA ou en CTL4A</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'une anomalie des lymphocytes T régulateurs associée à un diagnostic confirmé ou suspecté de déficit en LRBA ou en CTL4A. • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'une hypogammaglobulinémie.
<p>Syndrome de WHIM</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un syndrome de WHIM.
<p>Syndrome de Good</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'un thymome associé à une hypogammaglobulinémie.
<p>Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux CAR-T</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est recommandé en présence d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux CAR-T.

Indications pour lesquelles les IgIV ou les IgSC sont envisageables en option de traitement et conditions d'usage
<p>Syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X et autres déficits immunitaires associés à une susceptibilité au virus d'Epstein-Barr</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'une hypogammaglobulinémie. <p><i>Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des IgIV pour cette indication. Les recommandations qui y sont associées reposent donc sur l'opinion des membres du comité consultatif.</i></p>
<p>Déficits en anticorps associés au dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou au déficit en ADA2</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante. • L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'une hypogammaglobulinémie. <p><i>Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des IgIV pour cette indication. Les recommandations qui y sont associées reposent donc sur l'opinion des membres du comité consultatif.</i></p>
<p>Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en cas d'échec du prophylactique des infections par antibiotique, chez des enfants de moins de 4 ans lors de l'établissement du diagnostic. • L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'infection récurrente suppurative qui menace la fonction d'un organe. • L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante.

Après l'arrêt du traitement par Ig, une réévaluation doit être effectuée à un âge plus avancé pour vérifier si le déficit immunitaire a disparu ou non.

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des IgIV pour cette indication. Les recommandations qui y sont associées reposent donc sur l'opinion des membres du comité consultatif.

En général, l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance ne nécessite pas l'usage d'Ig.

Déficit en sous-classe d'IgG2 associé ou non avec un déficit en IgA

- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en cas d'échec du traitement prophylactique des infections par antibiotique.
- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'une atteinte pulmonaire avancée.
- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante.

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des IgIV pour cette indication. Les recommandations qui y sont associées reposent donc sur l'opinion des membres du comité consultatif.

Déficits en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig

- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en cas d'échec du traitement prophylactique des infections par antibiotique.

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des IgIV pour cette indication. Les recommandations qui y sont associées reposent donc sur l'opinion des membres du comité consultatif.

Mutation gain de fonction de CARD11

- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante.

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des IgIV pour cette indication. Les recommandations qui y sont associées reposent donc sur l'opinion des membres du comité consultatif.

Mutation gain de fonction de STAT3

- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante.
- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'une hypogammaglobulinémie.

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des IgIV pour cette indication. Les recommandations qui y sont associées reposent donc sur l'opinion des membres du comité consultatif.

Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab, à un traitement aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose ou à un médicament (agents antinéoplasiques, médicaments antiépileptiques, etc.)

- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante.

- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'une hypogammaglobulinémie profonde correspondant à un taux d'IgG inférieur à 2g/l chez l'adulte, pouvant être associé à un déficit en anticorps spécifique.
- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'une immunosuppression importante.
- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement à la suite d'une splénectomie.

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des IgIV pour cette indication. Les recommandations qui y sont associées reposent donc sur l'opinion des membres du comité consultatif.

Pour l'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab :

Dans le cas du traitement des maladies sous-jacentes (myélome multiple, leucémie myéloïde aiguë, etc.) associées aux déficits immunitaires secondaires, veuillez-vous référer aux GUO usage des immunoglobulines en hématologie.

Pour l'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose :

La condition immunologique de la personne doit être évaluée par un immunologue

Hypogammaglobulinémie secondaire à une dystrophie myotonique de Steinert

- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante.
- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'une hypogammaglobulinémie profonde correspondant à un taux d'IgG inférieur à 2g/l chez l'adulte, pouvant être associé à un déficit en anticorps spécifique.
- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'une immunosuppression importante.
- L'usage des IgIV ou des IgSC est envisageable en option de traitement à la suite d'une splénectomie.

Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des IgIV pour cette indication. Les recommandations qui y sont associées reposent donc sur l'opinion des membres du comité consultatif.

Hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax, ou à une entéropathie exsudative, ou à une lymphangiectasie intestinale, ou à un lymphœdème ou à un syndrome néphrotique

- L'usage des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'infection sévère, inhabituelle ou récidivante.
- L'usage des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'une hypogammaglobulinémie profonde correspondant à un taux d'IgG inférieur à 2g/l chez l'adulte.
- L'usage des IgSC est envisageable en option de traitement en présence d'une immunosuppression importante.

La voie sous-cutanée est préférable si l'administration est possible pour une hypogammaglobulinémie associée à une perte de protéines.

Chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de traitement d'infections

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en présence d'une infection sévère menaçant le pronostic vital malgré un traitement optimal aux soins intensifs.

Une consultation avec un néonatalogiste ou un immunologue pédiatre avec une expérience dans le domaine du traitement des infections chez les nouveau-nés prématurés peut être nécessaire afin d'évaluer la pertinence de prescrire un traitement par IgIV.

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

- Déficit sélectif en IgA avec un diagnostic confirmé
- Déficit en chaîne Kappa
- Lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire
- Syndromes lymphoprolifératifs auto-immun
- Déficiences congénitales du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction
- Ensemble des défauts de l'immunité intrinsèque ou innée (sauf le syndrome de WHIM)
- Maladies auto-inflammatoires non associées à un déficit en anticorps
- Ensemble des déficits du complément (sauf pour ceux associés à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé)
- Phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à une mutation somatique
- Déficit sélectif en IgM avec un diagnostic confirmé

Un autre déficit immunitaire concomitant au déficit sélectif en IgM peut être présent et nécessite d'être diagnostiqué avant l'usage des IgIV ou des IgSC. À la suite du diagnostic, se référer aux recommandations associées au déficit immunitaire identifié.

- Chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de prévention des infections

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

- Anomalie des lymphocytes T régulateurs associée à un syndrome de dérèglement immunitaire polyendocrinopathie entéropathie lié au chromosome X ou à un déficit en CD25 ou à un déficit en BACH2
- Auto-immunités avec ou sans lymphoprolifération
- Syndrome de dérèglement immunitaire avec colite
- Déficiences du complément associées à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé
- Phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à des auto-anticorps
- Déficiences en sous-classe d'IgG associées ou non avec un déficit en IgA (sauf pour le déficit en sous-classe d'IgG2)

- Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux agents ciblant les plasmocytes
Dans le cas du traitement des maladies sous-jacentes (myélome multiple, leucémie myéloïde aiguë, etc.) associées aux déficits immunitaires secondaires, veuillez-vous référer aux GUO usage des immunoglobulines en hématologie.
- Hypogammaglobulinémie secondaire chez un grand brûlé
Si les IgIV ou les IgSC sont utilisées, leur usage doit être transitoire et réévaluée régulièrement.
- Hypogammaglobulinémie associée à la malnutrition
La correction de la malnutrition suffit pour résoudre l'hypogammaglobulinémie.

Amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV ou IgSC

- Avant l'amorce d'un traitement par IgIV ou IgSC :
 - ✓ un diagnostic devrait être confirmé par un médecin spécialiste;
 - ✓ le consentement libre et éclairé de la personne à traiter devra avoir été obtenu et inscrit à son dossier médical;
 - ✓ le poids idéal de la personne à traiter devrait être calculé.
- Après l'amorce du traitement :
 - ✓ une évaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité du traitement devrait être réalisée par un médecin spécialiste;
 - ✓ la fréquence de cette évaluation devrait être déterminée selon l'état clinique de la personne traitée;
 - ✓ une première évaluation devrait être réalisée au plus tard 6 mois après l'amorce du traitement, pour ensuite être réalisée tous les 6 à 12 mois ou au besoin.

Dose et fréquence d'administration des IgIV ou IgSC

- L'utilisation du poids idéal devrait être envisagée pour calculer les doses à administrer chez un adulte cliniquement obèse.
- Dans le cas d'un traitement avec des IgIV, la dose recommandée est de 0,4 g/kg à 0,6 g/kg administrée toutes les 3 à 4 semaines. La dose peut être ajustée en fonction de la situation et de la réponse clinique individuelle.
- Dans le cas d'un traitement avec des IgSC, la dose recommandée est de 0,1 g/kg à 0,2 g/kg administrée toutes les semaines. La dose peut être ajustée en fonction de la situation et de la réponse clinique individuelle. Les IgSC peuvent être administrées tous les jours, toutes les semaines ou toutes les deux semaines avec une dose ajustée correspondant à une dose totale comprise entre 0,1 g/kg à 0,2 g/kg par semaine.
- Dans le cas du traitement des nouveau-nés prématurés, un néonatalogiste ou un immunologue pédiatre avec une expérience dans le domaine du traitement des infections chez les nouveau-nés prématurés doit être consulté pour établir la posologie à utiliser.
En cas d'infection grave ou qui menace le pronostic vital, la dose de départ peut être plus élevée.
L'intervalle concernant la dose d'entretien est donné à titre indicatif. Il est possible de sortir de cet intervalle selon la situation et la réponse clinique individuelle.

Réactions transfusionnelles liées aux IgIV ou IgSC

- Les réactions transfusionnelles le plus fréquemment observées à la suite de l'administration d'IgIV ou d'IgSC, lesquelles sont généralement non graves sont les suivantes : céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal, douleur atypique, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle (liste non exhaustive).
- Des réactions transfusionnelles graves, lesquelles sont rares, ont toutefois été rapportées, soit les suivantes : réaction immédiate anaphylaxie, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI¹), œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel (TACO²) ou insuffisance rénale aiguë (liste non exhaustive).
- Les réactions transfusionnelles graves et non graves (en particulier celles qui entraînent un changement de la dose, de la fréquence, du type d'IgIV ou d'IgSC administrées ou qui justifient l'arrêt du traitement) doivent être déclarées à la banque de sang à l'aide du formulaire AH-520.

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

² TACO est l'acronyme du terme anglais transfusion-associated circulatory overload.

Précautions principales associées à l'usage des IgIV ou IgSC

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

Contre-indications relatives des IgIV ou IgSC

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

CONCLUSION

Le présent projet avait pour objectif de formuler des recommandations sur l'usage optimal, au Québec, des IgIV pour traiter les déficits immunitaires primaires et secondaires, sous la forme d'un GUO. Pour élaborer ces recommandations, l'INESSS a adopté une approche collaborative, soit la « mobilisation des connaissances ». Cette approche repose sur la triangulation de trois types de données : scientifiques, expérientielles et contextuelles, lesquelles servent à établir « l'ensemble de la preuve ».

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre de ce projet, l'efficacité et l'innocuité des IgIV et des IgSC dans les indications immunologiques ont été évaluées.

Seules des données probantes sur l'efficacité des IgIVm selon nos critères méthodologiques établies pour ce projet étaient disponibles pour une minorité d'indications. Ce constat s'explique, notamment, par le fait que ces indications sont rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'ECRA qui porterait sur un nombre suffisant de patients et que l'usage d'un placebo ou d'une autre option thérapeutique est reconnu par la communauté comme étant non éthique puisqu'il est scientifiquement admis que les déficits immunitaires primaires associés à une hypogammaglobulinémie ou à une agammaglobulinémie doivent être traités par des immunoglobulines. Ainsi, les recommandations de bonne pratique clinique et l'avis des experts du comité consultatif sur ces indications ont eu un poids important dans l'élaboration des recommandations cliniques.

La triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a permis d'arriver aux conclusions suivantes :

- L'INESSS recommande l'usage des IgIV ou des IgSC en traitement de première intention dans les 11 indications suivantes (l'usage des IgIV est homologué par Santé Canada pour le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires) : les déficits immunitaires combinés sévères, les déficits immunitaires combinés, les déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques, les agammaglobulinémies, les déficits immunitaires communs variables, le syndrome d'hyper IgM, le déficit isolé en IgG primaire, le déficit en LRBA ou en CTL4A, le syndrome de WHIM, le syndrome de Good et l'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux CAR-T.
- L'INESSS recommande que l'usage des IgIV soit envisageable en option de traitement, en traitement de deuxième intention ou dans des situations particulières, dans les 11 indications suivantes : les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X et autres déficits immunitaires associés à une susceptibilité au virus Epstein-Barr, le dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou déficit en ADA2, l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance, le déficit en sous-classe d'IgG2 associé ou non à un déficit en IgA, le déficit en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig, une mutation gain de fonction de CARD11,

une mutation gain de fonction de STAT3, l'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab ou à un traitement aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose ou à un médicaments (agents antinéoplasiques, médicaments antiépileptiques, etc.), l'hypogammaglobulinémie secondaire à chylothorax, ou une entéropathie exsudative, ou une lymphangiectasie intestinale, ou un lymphœdème ou à un syndrome néphrotique, l'hypogammaglobulinémie secondaire à une dystrophie myotonique de Steinert et chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de traitement des infections.

- L'INESSS ne recommande pas l'usage des IgIV dans les 11 indications suivantes : le déficit sélectif en IgA avec un diagnostic confirmé, le déficit en chaîne Kappa, la lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire, les syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns, les déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction, l'ensemble des défauts de l'immunité intrinsèque ou innée (sauf le syndrome de WHIM), les maladies auto-inflammatoires non associées à un déficit en anticorps, l'ensemble des déficits du compléments (sauf pour ceux associés à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé), les phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à une mutation somatique, le déficit sélectif en IgM avec un diagnostic confirmé et chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de prévention des infections.
- En raison de l'insuffisance des données sur les anomalies des lymphocytes T régulateurs associées à un syndrome de dérèglement immunitaire polyendocrinopathie entéropathie lié au chromosome X ou à un déficit en CD25 ou à un déficit en BACH2, les auto-immunités avec ou sans lymphoprolifération, les syndromes de dérèglement immunitaire avec colite, les déficits du complément associés à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé, les phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à des auto-anticorps, les déficits en sous-classe d'IgG associés ou non avec un déficit en IgA (sauf pour le déficit en sous-classe d'IgG2), l'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux agents ciblant les plasmocytes, l'hypogammaglobulinémie secondaire chez un grand brûlé et l'hypogammaglobulinémie secondaire à la malnutrition, l'INESSS n'a pas été en mesure de formuler de recommandation sur ces indications, mais l'institut suggère des échanges entre médecins experts en vue d'obtenir un consensus au regard de la prescription d'Ig, au cas par cas, dans ces indications.
- L'usage des IgIV ou des IgSC peut être associé à des réactions transfusionnelles habituellement non graves. Des réactions transfusionnelles graves, lesquelles sont rares, ont toutefois été rapportées.
- Concernant les IgSC, les données scientifiques soutenant leur usage dans des indications immunologiques sont associées à un niveau de preuve global jugé faible à modéré, et elles concernent uniquement les déficits immunitaires primaires.

RÉFÉRENCES

- 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.
- Denzin NK et Lincoln YS. Handbook of qualitative research. Thousand Oaks, CA : Sage; 2000.
- Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Second edition update. Londres, Angleterre : Department of Health; 2011. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>.
- Ducruet T, Levasseur MC, Des Roches A, Kafal A, Dicaire R, Haddad E. Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):585-7.e1-3.
- Fu LW, Song C, Isaranuwachai W, Betschel S. Home-based subcutaneous immunoglobulin therapy vs hospital-based intravenous immunoglobulin therapy: A prospective economic analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(2):195-9.
- Gerth WC, Betschel SD, Zbrozek AS. 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. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):23.
- Glauser W. Why do Canadians use so much plasma? *CMAJ* 2014;186(14):1054.
- 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.
- 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.
- Héma-Québec. Rapport annuel 2016-2017. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec : 2017. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA_2016-2017/RA_2016-2017_FR.pdf.
- 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.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité, innocuité et modalités d'usage des immunoglobulines en immunologie – Rapport de revues systématiques. Rapport rédigé par Audrey Magron et Mélanie Turgeon. Québec, Qc : INESSS; 2020. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/en/publications/publications.html>.

- 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.
- 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 de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2016-2017. Québec, Qc : INSPQ; 2018. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2366_utilisation_immunoglobulines_intraveineuses_sous_cutanes.pdf.
- Martin A, Lavoie L, Goetghebeur M, Schellenberg R. Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfus Med* 2013;23(1):55-60.
- Membe SK, Ho C, Cimon K, Morrison A, Kanani A, Roifman CM. Economic assessment of different modalities of immunoglobulin replacement therapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(4):861-74, x.
- National Blood Authority. Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia: Version 3 [site Web]. Canberra, Australie : National Blood Authority; 2018. Disponible à : <https://www.criteria.blood.gov.au>.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3S):S1-S46.
- Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project (Prairie Collaborative IG). Criteria for the clinical use of immune globulin. Edmonton, AB : Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2018. Disponible à : <https://www.ihe.ca/advanced-search/criteria-for-the-clinical-use-of-immune-globulin-1st-edition>.
- Santé Canada. Protéger l'accès des Canadiens aux immunoglobulines. Rapport final du Comité d'experts sur l'approvisionnement en produits d'immunoglobuline et ses répercussions au Canada. Ottawa, ON : Santé Canada; 2018. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/sc-hc/H22-4-12-2018-fra.pdf.
- 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.

ANNEXE A

Cadre conceptuel de mobilisation des connaissances

La mobilisation des connaissances se caractérise par :

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

ANNEXE B

Mandat du comité consultatif

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

À cette fin, le comité devra notamment :

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

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

ANNEXE C

Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

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

Qualité méthodologique des études

Le critère des limites méthodologiques des études juge du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir les données de l'effet d'une intervention sur un résultat d'intérêt sont exemptes de biais associés au plan (devis) et à la conduite de ces études. L'appréciation de ce critère s'effectue en considérant les dimensions suivantes :

- La **quantité d'études** incluses dans la revue systématique de la littérature pour chaque question d'évaluation. Si la revue systématique est basée sur la revue des études de synthèses (revues systématiques avec ou sans méta-analyse), le nombre d'études primaires incluses dans ces synthèses sera considéré.
- Le **plan d'étude optimal** pour répondre à la question d'évaluation associée au résultat d'intérêt. Selon l'objet de la prise de décision au niveau de la gouverne ou au niveau clinique, une question clinique ou décisionnelle peut être 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 C-2.
- Les **risques de biais** incluant l'évaluation de la qualité méthodologique des études. Ce critère permet de juger de l'adéquation : 1) du processus adopté pour mener les études selon le plan envisagé et des mesures prises pour éliminer les biais potentiels ; et 2) des méthodes de mesure des résultats d'intérêt. L'évaluation du risque de biais et de la qualité méthodologique se fera en fonction des outils proposés.
- La précision qui renvoie au niveau de certitude de l'estimation de l'effet d'une intervention par rapport à un résultat d'intérêt.

• **Tableau C-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques**

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

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
<ul style="list-style-type: none"> La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures 	<p>relativement à la question clinique.</p> <p>Cohérence faible ✓ Les études sont incohérentes</p> <p>Sans objet (1 seule étude)</p>
<p>Impact clinique ou organisationnel</p> <ul style="list-style-type: none"> L'importance clinique/organisationnelle/sociale de l'effet. L'atteinte des objectifs d'intervention. 	<p>Impact très élevé ✓ L'impact clinique des résultats est très grand</p> <p>Impact élevé ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important.</p> <p>Impact modéré ✓ L'impact clinique des résultats est modéré.</p> <p>Impact faible ✓ L'impact clinique des études est limité ou insuffisant.</p>
<p>La généralisabilité</p> <ul style="list-style-type: none"> La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. La possibilité d'adaptation de l'intervention. 	<p>Généralisabilité/transférabilité très élevée ✓ 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>Généralisabilité/transférabilité élevée ✓ 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>Généralisabilité/transférabilité modérée ✓ 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>Généralisabilité/transférabilité faible ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles ; il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.</p>

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

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

ANNEXE D

Synthèse des données concernant l'usage des IgSC

Tableau D-1 Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et expérientielles concernant l'usage des IgSC

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
Déficits immunitaires primaires					
Augmentation statistiquement significative, mais légère du taux d'IgG entre les personnes traitées aux IgSC comparativement à celles traitées aux IgIV	Modéré	Aucune recommandation 1 : Absence de recommandation 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Oui (comme traitement de substitution des Ig pour les déficits immunitaires primaires)	<i>Déficits immunitaires primaires</i> : 331 729g d'IgIV ou SC pour 1225 patients (50,3 % du nombre total de grammes administrés en immunologie)	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent que selon les recommandations internationales et les preuves scientifiques, les IgIV et les IgSC peuvent être recommandées au début du traitement par Ig, car l'efficacité de ces deux produits a été montrée équivalente pour la prévention des infections. Afin de refléter cette équivalence, il est proposé de changer le titre du GUO par "Traitement substitutif par immunoglobulines (IgIV / IgSC)". Les membres du comité proposent également d'enlever la section « Usage d'Ig par voie sous-cutanée (IgSC) » et d'ajouter les informations suivantes dans la partie "Généralités" : L'efficacité des IgIV et des IgSC est jugée équivalente pour la prévention des infections. Dès le début du traitement, les IgIV ou les IgSC sont à recommander selon les préférences de la personne traitée et les considérations pratiques. La section "Dose et fréquence d'administration des IgIV / IgSC" a été également ajustée avec l'ajout de la dose d'administration recommandée pour les IgSC. Les recommandations pour l'usage des IgSC sont identiques pour l'ensemble des indications où le traitement par Ig est recommandé.
Diminution statistiquement significative, mais légère du taux d'infections entre les personnes traitées aux IgSC comparativement à celles traitées aux IgIV	Faible				
Amélioration statistiquement significative de l'efficacité du traitement aux IgSC comparativement à celle des IgIV	Faible				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels		
Énoncé de preuve d'efficacité	Niveau de preuve	Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
					<ul style="list-style-type: none"> • L'opportunité de prescrire des IgSC en remplacement des IgIV doit tenir compte de la situation clinique du patient et des considérations pratiques, telles que la disponibilité d'un proche aidant et de personnel infirmier ou les contraintes de déplacement occasionnées par les injections d'IgIV. • En ce qui concerne la dose d'IgSC, les membres du comité recommandent une dose comprise entre 0,1-0,2 g/kg par semaine. Toutefois, la littérature en cours de publication indique que les IgSC peuvent être également données aux 2 semaines en doublant la dose. Ils ajoutent que les IgSC peuvent être aussi données tous les jours, 1 fois par semaine ou 1 fois par 2 semaines en ajustant le dosage. • L'Ig de marque HYQVIA est recommandé pour sa part tous les mois, et devrait arriver bientôt sur le marché canadien. • Les membres du comité précisent que lors d'infection grave il est possible d'augmenter la dose de départ pour les IgIV/SC. Une note de bas de page est ajoutée en indiquant qu'en cas d'infection grave ou menaçante le pronostic vital, la dose de départ peut être plus élevée.
Déficits immunitaires secondaires					
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Aucune recommandation 1 : Absence de recommandation 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	Oui (comme traitement de substitution des Ig pour les déficits immunitaires secondaire)	<i>Déficits immunitaires secondaires</i> : 195 578 g d'IgIV ou SC pour 927 patients (29,6 % du nombre total de grammes administrés en immunologie)	<ul style="list-style-type: none"> • Les membres du comité indiquent que les recommandations pour l'usage des IgSC sont identiques pour l'ensemble des indications où le traitement par Ig est recommandé.

ANNEXE E

Synthèse des données concernant les modalités d'usage des IgIV et des IgSC

Tableau E-1 Synthèse des recommandations des guides de pratique clinique, des informations provenant des monographies et des données contextuelles et expérientielles concernant les modalités d'usage des IgIV ou des IgSC

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et savoirs expérientiels
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
Généralité		
<p>► L'efficacité des IgIV et des IgSC est jugée équivalente pour la prévention des infections. Dès le début du traitement, les IgIV ou les IgSC sont à recommander selon les préférences de la personne traitée et les considérations pratiques.</p>		
1-, 2-, 3- Non disponible	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité indiquent que les IgIV et IgSC peuvent être recommandées au début du traitement par Ig selon les recommandations internationales et les preuves scientifiques, car l'efficacité de ces deux produits a été montrée équivalente pour la prévention des infections. Afin de refléter cette équivalence, il est proposé de changer le titre du GUO par "Traitement substitutif par immunoglobulines (IgIV / IgSC)" et d'enlever la section "usage d'Ig par voie sous-cutanées" pour traiter les IgSc de manière équivalente aux IgIV tous au long du guide.
Amorce d'un traitement par IgIV / IgSC		
<p>1 : Le diagnostic de déficit immunitaire primaire doit être établi par un médecin spécialiste dans ce domaine.</p> <p>2 : Diagnostic par un immunologue requis pour les déficits immunitaires primaires associés avec un défaut significatif en anticorps. Approbation du traitement aux Ig par un immunologue pour le déficit en anticorps spécifique.</p> <p>3 : Diagnostic par un immunologue pour les déficits immunitaires primaires avec un déficit en anticorps et par un spécialiste pour le syndrome de Good.</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité sont en accord avec la confirmation du diagnostic par un médecin spécialiste avant l'amorce d'un traitement par IgIV. Il serait pertinent d'indiquer que le poids idéal de la personne à traiter devrait être calculé. Le consentement libre et éclairé a déjà été discuté dans le cadre des travaux en neurologie et en hématologie et les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de l'immunologie.

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et savoirs expérimentiels
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
Dose et fréquence d'administration des IgIV / IgSC		
<p>Dose de départ pour les IgIV : 1 : Absence de recommandation 2 : 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 plage de référence des IgG sériques spécifique à l'âge. La dose peut être augmentée en se basant sur les résultats cliniques pour les déficits en anticorps ou en isotype ou pour le syndrome de Good. 3 : Absence de recommandation 4 : Dose initiale entre 0,4 et 0,6 g/kg toutes les 4 semaines pour les IgIV [Shehata <i>et al.</i>, 2010].</p> <p>Dose de départ pour les IgSC : 1 : Absence de recommandation 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation 4 : Dose initiale entre 0,1 et 0,15 g/kg toutes les semaines pour les IgSC [Shehata <i>et al.</i>, 2010].</p> <p>Dose d'entretien pour les IgIV : 1 : Dose d'entretien entre 0,4 à 0,6 g/kg ajustée selon le poids, répétée toutes les 4 semaines. 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. Une dose supplémentaire de 0,4g/kg ajustée selon le poids corporel peut être administrée au cours du 1er mois de traitement si le taux sérique d'IgG est nettement réduit. 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. 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. 2 : Absence de recommandation 3 : Une dose de 0,4 g/kg IVIg au cours du premier mois est</p>	<p>Pour les IgIV : Privigen®, Panzyga® – 0,2 à 0,8 g/kg, administrée aux 3 ou 4 semaines jusqu'à obtention d'une concentration d'IgG d'au moins 5 g/L et des réponses cliniques souhaitées. Gammagard liquid – dose de départ de 0,4 à 0,8 g/kg et dose d'entretien de 0,2 à 0,8 g/kg, renouvelée toutes les 2 ou 4 semaines pour obtenir un niveau minimum d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l. Gamunex®, IGIVnax® – 0,1 à 0,6 g/kg renouvelée toutes les 3 à 4 semaines afin que les taux sériques minimums d'IgG soient d'au moins 5 g/l.</p> <p>Pour les IgSC : Cutaquig® – 0,1 à 0,2 g/kg dose hebdomadaire ; Cuvitru® – 0,2 à 0,5 g/kg qui peut être fractionnée en dose quotidienne maximale de 0,1 à 0,15 g/kg échelonné sur plusieurs jours pour les adultes et les enfants de plus de 2 ans. 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. Hizentra® – 0,1 à 0,2 g/kg dose hebdomadaire (dose mensuelle totale 0,4 à 0,8 g/kg)</p>	<p>Pour les IgIV :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les membres mentionnent que la dose minimale d'IgIV à recommander est de 0,4g/kg. Suite à une discussion, un consensus est établi sur le fait de recommander une dose d'IgIV comprise entre 0,4-0,6g/kg, autant pour la dose de départ que pour la dose d'entretien. Cette dose doit être réévaluée selon l'état clinique du patient. • La dose d'entretien sera répétée toutes les 3 à 4 semaines. • Les membres ajoutent que la dose d'IgIV à utiliser doit toujours être ajustée selon l'efficacité clinique et non selon une réponse biologique (taux d'IgG sérique). • Les membres du comité ajoutent qu'il est possible de donner des doses plus élevées, par exemple lors d'infections. Il est donc décidé d'ajouter en mention dans le GUO que la dose d'Ig peut être ajustée en fonction de la situation et de la réponse clinique individuelle. <p>Pour les IgSC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les membres du comité recommandent une dose comprise entre 0,1-0,2 g/kg, autant pour la dose de départ que pour la dose d'entretien. • La dose d'entretien sera répétée, de façon générale, toutes les semaines. • Toutefois, les membres du comité spécifient que la littérature en cours de publication indique que les IgSC peuvent être également données aux 2 semaines en doublant la dose. • Ils ajoutent que les IgSC peuvent être aussi données tous les jours, 1 fois par semaine ou 1 fois par 2 semaines en ajustant le dosage. • L'IgSC de marque HYQVIA est recommandé pour sa part tous les mois, et devrait arriver bientôt sur le marché canadien. • Les membres du comité ajoutent que la dose d'IgSC à utiliser doit toujours être ajustée selon l'efficacité clinique et non selon une réponse biologique (taux d'IgG sérique). • Les membres du comité souhaitent préciser qu'il est possible de donner des doses plus élevées, par exemple

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et savoirs expérimentiels
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
<p>permise en plus de la dose d'entretien si le taux sérique d'IgG est <4 g/L.</p> <p>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.</p> <p>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>Dose d'entretien pour les IgSC :</p> <p>1 : 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. 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.</p> <p>2 : Absence de recommandation</p> <p>3 : 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>lors d'infections. Il est donc décidé de préciser que la dose d'Ig peut être ajustée en fonction de la situation et de la réponse clinique individuelle.</p>

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et savoirs expérimentiels
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
Suivi d'un traitement de substitution par IgIV / IgSC		
Type de professionnel effectuant le suivi : 1 : Absence de recommandation 2 : Absence de recommandation 3 : 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. 4 : 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 [Bonilla <i>et al.</i> , 2015]. 5 : Les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire doivent être suivis par un médecin spécialiste du domaine [Shehata <i>et al.</i> , 2010].	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> Les membres du comité sont d'accord avec les éléments de suivi retenus dans le GUO en hématologie qui concernent le traitement de substitution. Ces éléments s'appliquent aussi au domaine de l'immunologie.
Fréquence d'évaluation : 1 : Ces mesures doivent être évaluées durant les 6 mois après l'initiation du traitement et au moins une fois par an par la suite par un médecin spécialisé dans les immunodéficiences [Prairie Collaborative IG, 2018]. 2 : Absence de recommandation 3 : 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. 4 : 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 [Bonilla <i>et al.</i> , 2015]. 5 : 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 [Shehata <i>et al.</i> , 2010].	Non disponible	
Critères d'évaluation : 1 : L'utilisation continue des Ig doit être basée sur des mesures objectives d'efficacité du traitement établies avant le début de celui-ci. 2 : Absence de recommandation 3 : Lors de la révision du traitement, les taux IgG, IgA et IgM	Non disponible	

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et savoirs expérimentiels
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
<p>sont mesurés ainsi que les antécédents d'infection et un diagnostic de déficit immunitaire primaire a dû être confirmé.</p> <p>4 : 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 [Bonilla <i>et al.</i>, 2015].</p> <p>5 : L'objectif de ce traitement par Ig est d'atteindre un taux minimum d'IgG de 7g/L chez la plupart des patients. Tous les patients devraient atteindre un niveau minimum d'IgG de 5g/L. 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 [Shehata <i>et al.</i>, 2010].</p>		
Arrêt d'un traitement par IgIV / IgSC		
<p>1 : Si l'efficacité clinique n'a pas été atteinte, le traitement par Ig doit être interrompu pour les déficits immunitaires secondaires. L'arrêt du traitement par Ig peut être possible en fonction de l'état de la maladie sous-jacente.</p> <p>2 : Absence de recommandation</p> <p>3 : L'arrêt du traitement doit être considéré pour les déficits en sous-classe d'IgG 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. L'arrêt du traitement doit être considéré après 12 mois de traitement pour les déficits en anticorps ou le syndrome de Good ou l'hypogammaglobulinémie suite à un médicament. 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 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 normales. 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. L'arrêt du traitement doit être considéré après 12 mois de traitement pour les déficits en isotype. Le traitement doit être prolongé si nécessaire pour permettre l'arrêt du traitement en septembre/octobre, avec une évaluation clinique et/ou</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en hématologie et les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de l'immunologie.

Données de bonne pratique clinique et des monographies		Données contextuelles et savoirs expérientiels
Recommandations des GPC (1-Canada, 2-Royaume-Uni, 3-Australie)	Information monographies	Commentaires des membres du comité consultatif
<p>immunologique répétée avant le début du traitement. L'arrêt du traitement doit être considéré au moins après 24 mois de traitement pour l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance. 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 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 normales. 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. 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> <p>4 : Interruption du traitement après 1 ou 2 ans chez les patients avec un déficit en isotype qui ont bien répondu au traitement de remplacement des IgG, 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. Une augmentation du taux des IgG à un niveau normal peut être un signe d'arrêt du traitement pour l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance. Le traitement est arrêté puis le patient devra être réévalué après 3 à 6 mois [Bonilla <i>et al.</i>, 2015].</p>		
Contre-indications communes aux IgIV / IgSC		
1-, 2-, 3- Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit • Antécédents de réaction anaphylactique ou de réactions systémiques graves associées à l'administration d'Ig humaines • Déficit sélectif en IgA (IgA sériques < 0,05 g/L) avec présence d'anticorps anti-IgA 	<ul style="list-style-type: none"> • Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en neurologie et en hématologie et les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de l'immunologie.

Précautions principales communes aux IgIV / IgSC		
<ul style="list-style-type: none"> • 1-, 3- Non disponible 2- Chez les patients à risque d'insuffisance rénale, préférer les produits ne contenant pas ou peu de sucrose, et chez les patients ayant fait une réaction anaphylactique suite à l'administration d'Ig, utiliser des produits contenant peu d'IgA 	<ul style="list-style-type: none"> • Avant la perfusion : s'assurer que les patients soient correctement hydratés et qu'ils ne présentent pas d'hypovolémie • Pendant la perfusion : surveiller les signes vitaux • Patients à risque de développer une dysfonction rénale ou exposés à l'insuffisance rénale aiguë : administrer les IgIV à la vitesse de perfusion la plus lente possible et à la concentration minimale disponible • Vérification périodique de la fonction rénale et du débit urinaire, particulièrement quand le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru • Explorations de la fonction rénale : avant la première perfusion et à intervalle approprié par la suite • Détérioration de la fonction rénale : l'arrêt de l'utilisation des IgIV doit être envisagé <p>Thrombose : faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'évènements thromboemboliques.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en neurologie et en hématologie et les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de l'immunologie.

ANNEXE F

Traitement des commentaires des lecteurs externes

Tableau F-1 Traitement des commentaires des lecteurs externes

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Lecteur externe 1	
Qualité scientifique du rapport : 9/10	
1. Contenu général :	
<p>1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Oui</p> <p>1.2. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste ? Oui. Cependant, les maladies décrites étant rares pour plusieurs d'entre elles, le lecteur non spécialiste ne connaîtra pas plusieurs diagnostics.</p> <p>1.3. La méthodologie est-elle robuste ? Oui</p> <p>1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Oui</p> <p>1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? Oui</p> <p>1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Oui</p> <p>1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Oui</p> <p>1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? Oui, cependant, on devrait être plus précis quand on réfère à « un collègue expérimenté ». Je suggérerais plus tôt : néonatalogiste, immunologue pédiatre, etc...</p> <p>1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Oui</p>	<p>1.2. Le GUO immunoglobulines en Immunologie s'adresse majoritairement aux immunologues cliniciens qui connaissent très bien ces différences pathologies et les symptômes associés. Il n'est donc pas nécessaire de décrire davantage les différentes pathologies.</p> <p>1.8. La précision suivante a été ajoutée dans la note de bas de tableau n°8 du GUO : « Une consultation avec un néonatalogiste ou un immunologue pédiatre avec une expérience dans le domaine du traitement des infections chez les nouveau-nés prématurés peut être nécessaire afin d'évaluer la pertinence de prescrire un traitement par IgIV »</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
2. Contenu spécifique : <i>Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.</i>	
Section généralités, 5e puce : Le prix mentionné est pour un traitement avec IgIV ou IgSC? Ce serait bien de le préciser.	Le prix des Ig mentionné dans la 5e puce de la section généralité correspond aux prix des IgIV et des IgSC, car le prix d'achat de ces 2 produits est extrêmement similaire. Pour permettre, une meilleure compréhension de cette information, la phrase a été retravaillée comme suit : « Le prix d'un gramme d'IgIV ou d'IgSC est de l'ordre de 90 \$ (2017) ».
Section amorce, suivi et arrêt du traitement : question plus philosophique pour l'ensemble des GUO : devrait-on utiliser le « doit » au lieu du « devrait ». Pour la majorité des patients, il ne s'agit pas de traitement pour menace vitale devant être initié dans l'heure. Le médecin doit obtenir le consentement du patient; ne pas le faire devrait être l'exception.	La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation légale, en utilisant « doit ou devra ». Selon la loi québécoise sur le consentement aux soins de santé, nul ne peut être soumis sans son consentement à des soins. Le terme « devra » dans la phrase « le consentement libre et éclairé de la personne à traiter devra avoir été obtenu et inscrit à son dossier médical » reflète ainsi l'obligation du médecin d'informer et d'obtenir le consentement de la personne avant tout traitement par Ig. Les informations telles que la confirmation du diagnostic et le calcul du poids idéal avant l'amorce du traitement ainsi que les informations relatives au suivi du traitement sont des instructions directes pour l'usage optimal des Ig mais ne reflètent pas un caractère obligatoire. Aucun changement n'a donc été apporté au GUO en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.
Dans les recommandations, il est souvent inscrit « immunosuppression importante ». Ce terme pourrait-il être mieux défini, car ceci laisse place à beaucoup d'interprétation de la part des cliniciens.	La terminologie « immunosuppression importante » utilisée dans le GUO a été discuté avec les membres du comité consultatif et a fait l'unanimité, car cette condition correspond à trop de cas de figure et surtout car les cliniciens seront capables de juger seuls de cette condition d'usage. Aucun changement n'a donc été apporté au GUO en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.
Pour l'utilisation des immunosuppresseurs, pourrait-on spécifier certains agents ou situations de manière plus précise tel que mentionné dans le document Usage optimal des immunoglobulines en immunologie, Rapport en soutien au guide d'usage optimal tableau 3 p. 46 ? À tout le moins pour des agents fréquemment utilisés tels corticostéroïdes à haute dose, cyclosporine, tacrolimus et MMF...	La précision suivante a été ajoutée au titre de l'indication pour faciliter sa compréhension : « Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux anti-monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab, à un traitement aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose ou à un médicament (agents antinéoplasiques, médicaments antiépileptiques, etc.) ».

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>Tel que mentionné à la page 18 du document Usage optimal des immunoglobulines en immunologie, Rapport en soutien au guide d'usage optimal : « Les guides précisent que le dosage des IgIV peut être modifié afin d'atteindre un niveau minimum d'IgG d'une valeur au moins minimum à la limite inférieure des IgG sérique spécifique à l'âge ou pour atteindre une efficacité clinique ou lors d'un dommage à un organe ». Ce seuil visé devrait être mentionné dans le GUO et il devrait être spécifié que les patients doivent avoir des dosages à intervalles « x » pour s'assurer qu'on ne sous-dose ou surdose pas tout en évaluant l'efficacité clinique du traitement. C'est une information importante à transmettre aux cliniciens. Ma compréhension était que c'était une pratique courante de doser les Ig des patients avec immunodéficience primaire sous traitement d'IgIV ou IgSC. D'ailleurs, ceci est recommandé par plusieurs CPG.</p>	<p>Dans la partie "amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV ou IgSC", il est indiqué qu'après l'amorce d'un traitement par IgIV ou IgSC, une évaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité du traitement devrait être réalisée par un médecin spécialiste et que la fréquence de cette évaluation devrait être déterminée selon l'état clinique de la personne traitée. De plus, le GUO indique dans la partie "dose et fréquence d'administrations des IgIV ou IgSC" que la dose d'Ig est ajustable en fonction de la situation et de la réponse clinique individuelle.</p> <p>Ces deux informations importantes se trouvant déjà dans le guide, mais sous une forme différente, aucun changement n'a donc été apporté au GUO.</p>
<p>Veut-on être plus prescriptif et dire d'utiliser le poids idéal pour les personnes obèses au lieu de suggérer d'utiliser le poids idéal? Puisqu'une bonne pratique est de doser les IgG sériques, si le patient est sous-dosé ou qu'il présente des infections, cela pourra être ajusté rapidement.</p>	<p>L'utilisation du poids idéal dans le cas de patient obèse est suggérée dans le guide, toutefois les recommandations portant sur l'évaluation régulière de l'efficacité du traitement par Ig et l'ajustement de la dose selon la réponse clinique du patient, semblent suffisantes pour prévenir un surdosage ou un sous-dosage des Ig chez ces patients. De plus, les membres du comité ont indiqué l'importance d'ajuster le dosage des Ig selon la réponse au traitement du patient ainsi que du contexte. Aucun changement n'a donc été apporté au GUO en lien avec les éléments mentionnés.</p>
<p>3. Transfert des connaissances : <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.</i></p>	
<p>3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? Principalement les immunologues et les infirmières spécialisées en immunologie. Autres groupes de cliniciens potentiellement à cibler : allergologues, hématologues, pédiatres, médecine interne, néphrologue (pour le syndrome néphrotique) et rhumatologues. Les directeurs de banque de sang devraient être aussi avisés. Pour la population en général, le document devrait être distribué à l'Association des Patients Immunodéficients du Québec (APIQ). Pour les décideurs et groupes d'intérêts : MSSS, CCNMT, Héma-Québec, DSP des centres</p>	<p>Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
hospitaliers.	
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? Congrès d'immunologie (#1), médecine interne, hématologie, allergie, rhumatologie et pédiatrie.	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
Lecteur externe 2	
Qualité scientifique du rapport : 9/10	
1. Contenu général :	
<p>1.1 Les rapports sont-ils faciles à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Le rapport est fluide et les données sont bien présentées.</p> <p>1.2 Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste ? Un lecteur non spécialisé aura de la difficulté à comprendre les définitions des différentes pathologies.</p> <p>1.3 La méthodologie est-elle robuste ? La méthodologie est robuste bien que la documentation soit pauvre/faible évidence.</p> <p>1.4 Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Il me semble que j'aurai abordé l'indication des Ig dans le cadre de manifestations cliniques autoimmunes/inflammatoires des patients avec déficits immunitaires primaires.</p> <p>1.5 L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? L'analyse est concise et pertinente.</p> <p>1.6 Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Le document final est très bien réalisé.</p> <p>1.7 Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Les conclusions sont claires.</p> <p>1.8 S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte</p>	<p>1.2. Le GUO immunoglobulines en Immunologie s'adresse majoritairement aux immunologues cliniciens qui connaissent très bien ces différences pathologies et les symptômes associés. Il n'est donc pas nécessaire de décrire davantage les différentes pathologies.</p> <p>1.4. Le projet sur l'usage optimal des immunoglobulines comporte au total 7 volets dont un GUO portant sur des pathologies associées au domaine de la rhumatologie où les manifestations cliniques auto-immunes/inflammatoires des personnes atteintes ou non d'un déficit immunitaire primaire seront abordés. Aucun changement n'a donc été apporté au GUO en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>actuel québécois ? Oui elles le sont, mais devront être mises à jour selon les disponibilités des produits sanguins.</p>	
<p>1.9 Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Oui, elles sont à jour.</p>	
<p>2. Contenu spécifique : <i>Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.</i></p>	
<p>Je dirai plutôt envisageable en option de traitement pour l'ensemble des défauts de l'immunité intrinsèque ou innée (sauf le syndrome de WHIM).</p>	<p>Les membres du comité consultatif ont indiqué que les Ig ne sont pas actuellement employées pour traiter le groupe de pathologie intitulé ensemble des défauts de l'immunité intrinsèque ou innée (sauf le syndrome de WHIM). Par contre ils indiquent également qu'une personne atteinte par exemple d'un défaut en STAT1 associé à un défaut humoral appartenant à ce groupe d'indication peut être traitée par Ig, comme indiqué dans une autre catégorie. Aucun changement n'a donc été apporté au GUO en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>
<p>Pour le déficit immunitaire commun variable, vu que différentes définitions du Dx existent (DICV), je propose de faire référence à un article donnant une définition à jour qui inclue (je propose celle de l'ICON).</p>	<p>Pour ne pas rendre le GUO obsolète trop rapidement il a été décidé de ne pas faire référence au processus de diagnostic de l'ICON pour le déficit immunitaire commun variable. Aucun changement n'a donc été apporté au GUO en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>
<p>3. Transfert des connaissances : <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.</i></p>	
<p>3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? Aucun commentaire</p>	
<p>3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? Aucun commentaire</p>	
<p>4. Autres commentaires :</p>	
<p>Commentaire dans la partie « Dose et fréquence d'administration » du rapport de revues systématiques » : Dans certains cas, ces Ig sont utilisées pour prévenir la survenue de bronchiectasies ou moduler les atteintes auto-immunes (PTI, AHAI, colite, etc)</p>	<p>La précision suivante a été ajoutée : En immunologie, les IgIV sont utilisées avec l'objectif principal de prévenir les infections, mais aussi dans certains cas pour prévenir la survenue de bronchiectasie ou moduler les atteintes auto-immunes associées aux déficits immunitaires.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Lecteur externe 3	
Qualité scientifique du rapport : 10/10	
1. Contenu général :	
<p>1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Les rapports sont faciles à lire et présentés adéquatement.</p> <p>1.2. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste ? Je crois que l'auditoire cible demeurera les cliniciens immunologues.</p> <p>1.3. La méthodologie est-elle robuste ? Méthodologie très bien énoncée.</p> <p>1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Oui</p> <p>1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? Je crois qu'on aurait pu d'emblée limiter l'analyse aux déficits immunitaires qui incluent une hypogammaglobulinémie pour rendre le rapport plus concis.</p> <p>1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Oui</p> <p>1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Oui</p> <p>1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? Oui</p> <p>1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? La revue de littérature me semble exhaustive et actuelle.</p>	<p>1.5. Le ministère de la Santé et des Services sociaux, 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) et sous-cutanée (IgSC) pour le domaine de l'immunologie.</p>
2. Contenu spécifique : Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.	
<p>Changer le terme de « syndrome d'hyper IgM » par « défaut de commutation isotypique ».</p>	<p>La terminologie de « syndrome d'hyper IgM » utilisée dans le GUO a fait l'unanimité auprès des membres du comité consultatif lors de l'établissement des indications. Aucun changement n'a donc été apporté au GUO, en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Pour l'indication du déficit en LRBA ou CTL4A modifié la recommandation par en présence d'une anomalie des lymphocytes T régulateurs associée à un diagnostic confirmé ou suspecté de déficit en LRBA ou CTL4A et présence d'hypogammaglobulinémie significative.	La précision suivante a été ajoutée aux conditions d'usage des Ig pour l'indication de déficits en LRBA ou CTL4A : « En présence d'une hypogammaglobulinémie »
Je crois que la présence d'hypogammaglobulinémie est tout de même essentielle pour l'indication d'Ig pour l'indication de dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou déficit en ADA2.	La précision suivante a été ajoutée aux conditions d'usage des Ig pour l'indication de de dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou déficit en ADA2 : « En présence d'une hypogammaglobulinémie »
Définir réaction allergique mineure et majeur dans la partie des réactions transfusionnelles liées aux IgIV et aux IgSC du GUO	<p>La précision suivante a été ajoutée aux réactions transfusionnelles non graves : « Céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal, douleur atypique, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle (liste non exhaustive) ».</p> <p>La précision suivante a été ajoutée aux réactions transfusionnelles graves : « Réaction immédiate anaphylaxie, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI1), œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel (TACO2), insuffisance rénale aiguë (liste non exhaustive) »</p>
Commentaire sur la terminologie des indications de dérégulation immunitaire et déficit en anticorps associés au dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou déficit en ADA2: Ces deux syndromes sont typiquement accompagnés de déficit en anticorps. Le tableau devrait le spécifier. Les autres syndromes ne le sont pas	<p>Les précisions suivantes ont été ajoutées dans la terminologie des 2 indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficits en anticorps associés à un dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou un déficit en ADA2 - Maladies auto-inflammatoires non associées à un déficit en anticorps
Commentaire sur les conditions d'usage des Ig pour l'indication « Déficit en sous-classe d'IgG2 associé ou non à un déficit en IgA » : Il m'apparaît essentiel d'ajouter qu'un défaut de production d'anticorps spécifique devrait être documenté de façon concomitante.	La note de bas de tableau, suivante, a été ajoutée : Le défaut de production d'IgG2 doit être documenté de manière concomitante à la prescription d'un traitement par Ig.
Commentaire sur les conditions d'usage des Ig pour l'indication « Déficit isolé en IgG primaire » : Encore une fois, je crois qu'il est important d'objectiver un déficit	La note de bas de tableau, suivante, a été ajoutée : Une recherche d'un défaut de production d'anticorps spécifique concomitant au

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
en anticorps spécifique concomitant avant d'envisager l'utilisation des Ig chez ces patients.	déficit isolé en IgG doit être effectuée avant la prescription d'un traitement par Ig.
Commentaire sur la non-recommandation des Ig pour l'indication « Syndrome lymphoprolifératif auto-immun » : L'utilisation des Ig peut devenir pertinente chez ces patients si une hypogammaglobulinémie est documentée post traitement de la lymphoprolifération (par exemple post traitement rituximab).	Dans un contexte d'hypogammaglobulinémie suite à un traitement au rituximab chez une personne atteinte d'un syndrome lymphoprolifératif auto-immun, le clinicien devra se référer à la recommandation d'usage des Ig pour une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab. Aucun changement n'a donc été apporté au GUO, en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.
Commentaire sur les conditions d'usage des Ig pour l'indication « Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab » : Ou si des déficits en anticorps spécifiques sont objectivés de façon concomitante à une hypogammaglobulinémie IgG.	La précision suivante a été ajouté aux conditions d'usage pour cette indication : En présence d'une hypogammaglobulinémie profonde correspondant à un taux d'IgG inférieur à 2 g/l chez l'adulte, pouvant être associé à un déficit en anticorps spécifique.
3. Transfert des connaissances : <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.</i>	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? Aucun commentaire	
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? Aucun commentaire	
4. Autres commentaires :	
Commentaire dans le tableau 1 du rapport de revues systématiques pour l'indication des déficits du compléments : Les déficits en complément ne sont pas associés à des déficits en anticorps. Peut-être pas nécessaire de les inclure.	L'objectif du projet est d'établir des recommandations pour l'ensemble des déficits immunitaires primaires. Nous nous sommes basés sur la classification de l'IUIS (2020) pour identifier l'ensemble des déficits immunitaires à l'étude dans ce projet. Aucun changement n'a été apporté à la liste des indications, en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.
Commentaire dans le tableau 1 du rapport de revues systématiques pour l'indication du syndrome de Good : Il n'est pas du tout prouvé qu'il s'agisse d'une phénocopie. Je l'inclurais dans la section des déficits en anticorps.	Nous nous sommes basés sur la classification de l'IUIS (2020) pour identifier l'ensemble des déficits immunitaires à l'étude dans ce projet. Le syndrome de Good est classé dans le groupe des phénopies selon cette classification. Aucun changement n'a été apporté à la liste des indications, en lien avec les éléments

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	mentionnés ci-dessus.
<p>Commentaire dans la partie résumé de l'efficacité des Ig pour les déficits immunitaires communs variables du rapport de revues systématiques : concernant la diminution significative des pneumonies après l'initiation du traitement de remplacement par IgIV.</p>	<p>La précision suivante a été ajoutée dans le résumé : Le nombre d'infections, le nombre de pneumonies (niveau de preuve modéré) et le nombre d'hospitalisation due à une infection ou à 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.</p>
<p>Commentaire dans la partie résumé de l'efficacité des Ig pour les déficits en sous-classe d'IgG du rapport de revues systématiques: Bien que le niveau de preuve soit effectivement faible, la lecture de cet encart peut laisser entendre que les patients atteints de déficit en sous-classe d'IgG bénéficient d'un traitement de remplacement en Ig ce qui n'est pas pratique courante et nécessite au préalable un bilan immunitaire plus poussé que simplement un dosage des sous-classes.</p>	<p>La conclusion sur l'efficacité des Ig pour le traitement d'un déficit en sous-classe d'IgG fait uniquement suite à l'analyse des résultats des 3 études repérées lors de la recherche systématique de la littérature. Toutefois la recommandation d'usage des Ig pour les déficits en sous-classe d'IgG a été formulé à la suite de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérimentelles. Aucune précision n'a été ajoutée au rapport, en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>
<p>Commentaire dans l'analyse des résultats sur l'efficacité des Ig pour le traitement des infections chez les nouveau-nés prématurés (IgIV comparées à un placebo) du rapport de revues systématiques: Je ne comprends pas cette phrase. On fait référence à de la photothérapie chez des nouveau-nés ?</p>	<p>La photothérapie est dans l'étude de Clapp (1989) un marqueur d'hémolyse, un effet secondaire potentiel du traitement par IgIV ou par un placebo chez les nouveau-nés prématurés. Aucune précision n'a été ajoutée au rapport, en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>
<p>Commentaire dans l'analyse des résultats sur l'efficacité des IgSC : Je suis surpris que vous ne fassiez aucune mention de la cinétique plus stable résultant de l'administration hebdomadaire des IgSC versus la diminution progressive du niveau d'IgG au fil des semaines lors de l'utilisation des IgIV de même que le concept de niveau résiduel « trough level ».</p>	<p>Les résultats des études repérées lors de la recherche systématique de la littérature, portant sur la comparaison d'efficacité des IgIV et des IgSC, ne font pas mention de la cinétique des IgG à la suite de l'administration d'Ig par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Aucune précision n'a été ajoutée au rapport, en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>
<p>Commentaire dans la partie « Précautions » du rapport de revue systématique : Je crois qu'il serait important de préciser que le risque est nettement plus élevé lors de l'administration de doses immunomodulatrices que pour les traitements de remplacement.</p>	<p>Cette précision sur un risque plus élevé de réaction transfusionnelle lors d'un traitement immunomodulateur versus un traitement de remplacement n'est pas mentionné dans les monographies ou les guides de pratiques cliniques consultés. Aucune précision n'a été ajoutée au rapport, en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Lecteur externe 4	
Qualité scientifique du rapport : 9/10	
1. Contenu général :	
<p>1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire ? Ils se lisent bien, les informations incluses dans les rapports sont pertinentes. Il y a une suite dans les différentes sections du document. Les informations sont-elles bien présentées ? Les informations sont bien réparties en section, il est facile de retrouver les informations recherchées. Les tableaux sont très utiles, ils sont clairs, les informations contenues sont pertinentes et bien sélectionnées. Les tableaux de synthèse des données scientifiques et de bonne pratique clinique (tableau 3 dans GUO) sont à mon avis essentiels.</p> <p>1.2. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste ? Les résumés sont suffisamment détaillés. Les informations pertinentes et essentielles sont bien présentées, permettant de bien comprendre les objectifs du document ainsi que les conclusions / recommandations. Force de vos documents</p> <p>1.3. La méthodologie est-elle robuste ? Le choix de l'approche collaborative (mobilisation des connaissances) utilisée pour la réalisation de ce document a permis de regrouper toutes les informations nécessaires à l'élaboration des recommandations. Cette approche est d'autant plus utile, car pour certaines pathologies incluses dans les recommandations les évidences scientifiques sont limitées. Excellente méthodologie.</p> <p>1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Oui et bien définis.</p> <p>1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? L'analyse des données est claire, précise et bien synthétisée.</p> <p>1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Les</p>	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>tableaux sont également un bon complément aux résultats et l'évaluation de ceux-ci.</p> <p>1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? oui, cependant j'ai un commentaire concernant la conclusion des méta-analyses dans la prophylaxie au IVIG chez les prématurés. (voir commentaire dans la section 2)</p> <p>1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? Le document est tout à fait applicable à notre contexte québécois, surtout concernant la partie en lien avec les prématurés. Cependant, dans le document il est assez explicite que les recommandations semblent avoir été fait en fonction de notre système actuel.</p> <p>1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? La revue de la littérature est récente et elle inclue les dernières études ou guides pratiques.</p>	
<p>2. Contenu spécifique : <i>Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.</i></p>	
<p>Je suis en accord qu'il n'est pas recommandé d'utiliser systématiquement des Ivlg en prévention des infections chez les prématurés, ce qui est en lien avec la littérature et la pratique clinique. La tendance actuelle est plutôt de travailler sur d'autres aspects de la prévention des infections; hygiène des mains, diminuer voies centrales, alimentation précoce etc.</p>	<p>Aucun changement à apporter</p>
<p>En ce qui concerne les nouveau-nés prématurés dans un contexte de traitement des infections, je n'ai pas de commentaire particulier, je crois que la recommandation est en lien avec la littérature et la pratique.</p>	<p>Aucun changement à apporter</p>
<p>3. Transfert des connaissances : <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.</i></p>	
<p>3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? Néonatalogistes, hématologues, immunologues, interniste.</p>	
<p>3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du</p>	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
rapport que vous avez révisé ? Aucun commentaire	
4. Autres commentaires :	
<p>Concernant la section sur l'usage des IgIV en prévention d'infection nosocomiale ou de septicémie; Je suis en accord qu'il n'est pas recommandé d'utiliser systématiquement les IgIV en prévention des infections chez les prématurés, ce qui est en lien avec la littérature et la pratique clinique. La tendance actuelle est plutôt de travailler sur d'autres aspects de la prévention des infections; hygiène des mains, diminuer voies centrales, alimentation précoce etc.</p> <p>Cependant, je ne suis pas tout à fait en accord avec votre « en résumé » de la page 68 du document «état des connaissances», qui résume les résultats des revues systématiques.</p> <p>Dans la méta-analyse de Ohlsson and Lacy 2013, il y a une petite, mais une différence statistiquement significative concernant le nombre d'infection ou de sepsis, mais cette différence ne touche pas les autres grands «outcomes»; mortalité, entérocolite, dysplasie bronchopulmonaire et durée d'hospitalisation. Il serait aussi intéressant de mentionner l'hétérogénéité des études, car elle influence probablement les résultats, mais aussi la reproductibilité de cette réduction du nombre d'infection dans les unités actuelles. Beaucoup d'éléments influencent les infections nosocomiales dans une unité néonatale.</p> <p>Je porte le même commentaire à la page 15 du document guide optimal d'utilisation.</p>	<p>La partie « résumé » de l'efficacité des Ig pour la prévention des infections chez les nouveau-nés prématurés ne résume pas les résultats des revues systématiques repérés mais résume les données probantes tirées des études primaires que nous avons répertorié lors de la recherche systématique de la littérature sur le sujet. Comme résumé dans le texte la méta-analyse de Ohlsson et Lacy publié en 2013, indique une diminution statistiquement significative du nombre d'infections entre les nouveau-nés traités aux IgIV et ceux sans traitement complémentaire aux Ig. Cette différence d'efficacité ne se retrouve pas pour le taux de mortalité ou le nombre d'entérocolite ou le temps d'hospitalisation dans les mêmes conditions.</p> <p>Aucune précision n'a été ajoutée au rapport sur ce point, en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p> <p>Toutefois les précisions suivantes ont été ajoutées au rapport : 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 facteurs peuvent influencer l'apparition d'infection nosocomiales chez les nouveau-nés prématurés tels que des protocoles différents de 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 selon les établissements de santé.</p>

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

