


Usage optimal des immunoglobulines en hématologie

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 hématologie

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Rédigé par
Frédéric St-Pierre

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament – protocoles médicaux nationaux et ordonnances (CEC-UOM – PMNO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 30 septembre 2019.

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

Membres de l'équipe projet

Auteur principal

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Collaboratrice interne

Audrey Magron, 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

Julien Chevrier, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Madeleine Fex, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-85703-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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 hématologie – Rapport en soutien au guide d'usage optimal. Rapport rédigé par Frédéric St-Pierre. Québec, Qc : INESSS; 2019. 98 p.

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

Comité consultatif

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

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

D^r Yves Lapointe, hématologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

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

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

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

D^{re} Nancy Robitaille, MD, FRCPC, hématologue pédiatre, professeure agrégée de clinique, CHU Sainte-Justine, vice-présidente aux affaires médicales en hématologie chez Héma-Québec

Lecteurs externes

D^{re} Heather Hume, MD, FRCPC, professeur titulaire de clinique, département de pédiatrie, Université de Montréal; service d'hématologie/oncologie, CHU Sainte-Justine

D^r Christian Lachance, MD, FRCPC, pédiatre néonatalogiste, membre du comité de médecine transfusionnelle, CHU Sainte-Justine

D^{re} Catherine Latour, MD, FRCPC, hématologue, CISSS Montérégie-Centre

D^{re} Danièle Marceau, MD, FRCPC, hématologue-oncologue, CHU de Québec – Université Laval, directrice de la banque de sang (région 12)

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

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

M. Georges-Émile Bourgault, pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale (CN)

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, CIUSSSCN

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux (CSSS) 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, doctorant (bioéthique), Université de Montréal

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

D^{re} Catherine Hamel, médecin omnipraticienne, Centre local de services communautaires (CLSC) Châteauguay

M^{me} Nancy Lavoie, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPSPL), CIUSSS Nord-de-l'Île-de-Montréal, Clinique médicale Désy

M. Simon Lessard, Pharm. D., MBA, CRE, CTE, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

D^r Howard Margolese, médecin spécialiste, Université McGill

M. David Buetti, membre citoyen

M^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyenne

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Déclaration d'intérêts

Les auteurs 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 et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^{re} Heather Hume : présidente du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle

D^r Vincent Laroche : subvention de recherche, versée par Héma-Québec (d'un fonds provenant de Talecris), pour l'hémovigilance en lien avec les immunoglobulines intraveineuses (IgIV); honoraires versés par Grifols Therapeutics Inc. pour sa participation à un comité aviseur

D^r Benjamin Rioux-Massé : membre du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle; membre du comité de gestion de la Chaire de médecine transfusionnelle Héma-Québec – Bayer de l'Université de Montréal et responsable du symposium annuel de la Chaire (pour la tenue duquel des dons de différentes compagnies pharmaceutiques sont reçus)

D^{re} Nancy Robitaille : honoraires versés par Grifols Therapeutics Inc. pour sa participation à une visioconférence, à titre de conférencière

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.....	V
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1. Question décisionnelle et questions clés de recherche.....	4
1.1.1. Question décisionnelle.....	5
1.1.2. Questions d'évaluation.....	5
1.2. Recherche et méthode de synthèse des données issues de la littérature scientifique et des guides de bonne pratique clinique.....	6
1.2.1. Efficacité, innocuité et modalités d'usage des Ig.....	6
1.2.2. Aspects cliniques et économiques.....	7
1.3. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérimentiels.....	8
1.3.1. Aspects médico-administratifs.....	8
1.3.2. Consultations auprès des parties prenantes.....	8
1.3.3. Méthode d'analyse et de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérimentiels.....	9
1.3.4. Confidentialité et considérations éthiques.....	9
1.3.5. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles.....	9
1.4. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve et processus de formulation des recommandations.....	9
1.5. Validation par les pairs.....	11
1.6. Mise à jour.....	11
2. RÉSULTATS.....	12
2.1. Efficacité, innocuité et modalités d'usage des Ig.....	12
2.1.1. Description des documents retenus.....	12
2.1.2. Efficacité et innocuité des IgIV.....	12
2.1.3. Efficacité et innocuité des IgSC.....	13
2.1.4. Modalités d'usage.....	14
2.1.5. Aspects cliniques.....	17
2.1.6. Aspects médico-administratifs.....	18
2.1.7. Aspects économiques.....	18
2.1.8. Consultations auprès de parties prenantes.....	19
DISCUSSION.....	49
RECOMMANDATIONS CLINIQUES.....	53
CONCLUSION.....	59
RÉFÉRENCES.....	95
ANNEXE A Cadre conceptuel de mobilisation des connaissances.....	61

ANNEXE B Mandat du comité consultatif	62
ANNEXE C Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	63
ANNEXE D Synthèse des données concernant l'usage des IgSC.....	67
ANNEXE E Synthèse des données concernant les modalités d'usage des IgIV et des IgSC	69
ANNEXE F Traitement des commentaires des lecteurs externes	75

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1	Liste des 25 indications hématologiques	4
Tableau 2	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	7
Tableau 3	Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et expérientielles sur l'usage des IgIV dans chacune des 25 indications à l'étude	20
Tableau C-1	Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques	63
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	66
Tableau D-1	Synthèse des données scientifiques, de bonne pratique clinique, contextuelles et expérientielles concernant l'usage des IgSC	67
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	69
Tableau F-1	Traitement des commentaires des lecteurs externes	75

RÉSUMÉ

Introduction

Les immunoglobulines humaines (Ig) non spécifiques sont des produits stables extraits du plasma humain. Leur coût est élevé, leur approvisionnement, variable, et leur usage au Québec est en constante augmentation depuis de nombreuses années, notamment dans des indications hématologiques. 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 hématologiques.

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 hématologie, 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) en hématologie relativement à 25 indications.

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

Afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des Ig, chez l'enfant et chez l'adulte, dans chacune des 25 indications hématologiques 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 février 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 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.

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

Afin de déterminer les caractéristiques principales des 25 indications 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 dans les 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 afin de 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 a 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 25 indications étudiées ont été classées en 4 catégories d'usage : IgIV recommandées, IgIV envisageables en option de traitement, IgIV non recommandées et données insuffisantes.

Résultats

Les résultats d'études primaires et de revues systématiques d'études primaires permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé modéré ou élevé, que les traitements par des IgIV sont efficaces dans 4 indications, soit la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique, la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant et la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte. Les IgIV sont homologuées par Santé Canada dans ces indications, lesquelles correspondent à des pathologies dont le traitement par l'administration d'IgIV est recommandé dans tous les GPC retenus.

Les résultats des revues systématiques indiquent, avec un niveau de preuve jugé faible, que les traitements par des IgIV sont efficaces dans 5 indications. Ainsi, les recommandations des GPC et les données expérientielles concordent et permettent de recommander les IgIV en traitement de première intention dans 1 indication, soit la thrombopénie immune aiguë durant la grossesse, et en traitement de deuxième intention dans 3 indications, soit la thrombopénie immune chronique chez l'enfant, la

thrombopénie immune chronique chez l'adulte et la thrombopénie immune induite par une infection (VIH, VHC). Dans 1 indication, soit la présence d'inhibiteurs de facteurs de la coagulation (syndrome de von Willebrand acquis à la suite d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou GMSI), les données expérientielles indiquent de ne pas faire de recommandation et de ne pas intégrer cette indication dans le GUO, compte tenu de la très grande rareté des cas de syndrome de von Willebrand acquis.

Les résultats des revues systématiques indiquent, avec un niveau de preuve jugé faible ou modéré, qu'il n'y a aucune différence significative relativement à l'efficacité, entre un traitement par des IgIV combiné à un traitement dont l'efficacité est reconnue et ce dernier utilisé seul, dans 7 indications. Ainsi, les recommandations des GPC et les données expérientielles concordent et permettent de recommander les IgIV en traitement de deuxième intention dans 3 indications, soit la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et le syndrome d'Evans et de ne pas les recommander dans 4 indications, soit l'anémie aplasique, le syndrome hémophagocytaire, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) et le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT). Toutefois, selon ce qu'indiquent les données expérientielles, l'usage des IgIV pourrait être considéré en présence d'un facteur précipitant dans les cas de syndrome hémophagocytaire et en présence d'anti-facteur H dans les cas de SHU.

Enfin, les résultats des revues systématiques montrent que, dans 9 des 25 indications hématologiques étudiées, le niveau de preuve est insuffisant pour tirer des conclusions sur l'efficacité des IgIV. Ces constats s'expliquent notamment par le fait que la plupart de ces indications sont très rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'ECRA qui comptent un nombre suffisant de participants ou, le cas échéant, par les résultats contradictoires issus d'études de petite taille. Toutefois, l'analyse de l'ensemble des données disponibles permet une lecture différenciée.

- Dans 1 indication, soit la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale, la triangulation des données scientifiques, des recommandations de bonne pratique clinique et des données expérientielles fournies par les experts indiquent un effet clinique bénéfique de l'usage des IgIV en traitement de première intention, compte tenu de la gravité de la maladie et du peu d'options de traitement disponibles dans cette situation.
- Dans 4 indications, soit la neutropénie auto-immune, le purpura post-transfusionnel, le syndrome hyper hémolytique et le syndrome catastrophique des antiphospholipides, seules les recommandations de bonne pratique clinique et les données expérientielles fournies par les experts permettent d'envisager l'usage des IgIV en traitement de deuxième intention, étant donné que le mécanisme immunitaire sous-jacent s'apparente à l'une des indications dans lesquelles l'usage des IgIV est recommandé.
- Dans 3 indications, soit l'aplasie érythrocytaire, la réaction transfusionnelle hémolytique et la thrombopénie induite par l'héparine, les données expérientielles et

l'absence d'un mécanisme immunitaire sous-jacent clair amènent à conclure que cet usage des IgIV n'est pas recommandé. Selon les données expérientielles, l'usage des IgIV pourrait toutefois être considéré dans les cas d'aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19 en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.

- Dans 1 indication, soit l'hémophilie acquise, les patients devraient être orientés vers un des centres québécois spécialisés dans le traitement des personnes atteintes d'hémophilie ou qui présentent des inhibiteurs de facteurs de la coagulation (centres des inhibiteurs), où les spécialistes possèdent le savoir et les compétences nécessaires pour juger de la pertinence d'un traitement par des IgIV.

Les données scientifiques relatives à l'innocuité indiquent que la majorité des réactions transfusionnelles survenant après l'administration d'IgIV sont non graves. 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 des revues systématiques permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé faible à modéré, que les Ig administrées par voie sous-cutanée (IgSC) sont efficaces dans 2 indications, soit l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique.

Conclusion

Des données probantes sur l'efficacité des IgIV étaient disponibles dans une minorité d'indications. Selon ce qu'indiquent les données scientifiques analysées, dans la majorité des indications, soit 20 sur 25, l'effet des IgIV est associé à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant. Ces constats s'expliquent, notamment, par le fait que ces indications sont rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'ECRA qui comptent un nombre suffisant de patients. Ainsi, les recommandations des GPC et l'avis des experts du comité consultatif sur ces 20 indications ont eu un poids plus important que ceux portant sur les autres indications dans l'élaboration des recommandations cliniques.

Considérant que les données disponibles concernent presque exclusivement les IgIV et que l'administration des IgSC en hématologie ne concerne que 2 des 25 indications à l'étude, l'INESSS a élaboré un GUO spécifique sur les IgIV. Une mention y a toutefois été faite à propos des IgSC.

SUMMARY

Optimal use of immunoglobulins in hematology

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 Quebec has been steadily increasing for many years, particularly in hematological 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 of the hematological 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 hematology in the form of an optimal usage guide (OUG). On completion of this project, INESSS had developed clinical recommendations for the optimal use of intravenous Igs (IVIgs) in 25 hematological indications.

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 with one of the 25 hematological indications selected, we conducted systematic reviews of several bibliographic databases from the date of their creation to February 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 the 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 February 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 the 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 presented as brief statements of scientific evidence, and an overall level of scientific evidence was assigned to each statement of evidence according to a four-level scale (high, moderate, low, insufficient).

To determine the main characteristics of the 25 indications 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 IVIgs and subcutaneous immunoglobulins (SCIgs).

The recommendations were developed in collaboration with the advisory committee.

In general, 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 25 indications of interest were classified into 4 usage categories: IVIgs recommended, IVIgs are possible treatment options, IVIgs not recommended, and insufficient data.

Results

The results of primary studies and systematic reviews of primary studies permit the conclusion, with a level of evidence deemed moderate or high, that IVIgs therapy is efficacious in 4 indications: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, hypogammaglobulinemia secondary to a hematologic cancer, acute immune thrombocytopenia in children and acute immune thrombocytopenia in adults. IVIgs are approved by Health Canada for these indications, which are conditions for which IVIgs therapy is recommended in all the selected CPGs.

The results of the systematic reviews indicate, with a level of evidence deemed low, that IVIgs therapy is efficacious in 5 indications. Thus, the CPG recommendations and the experiential data concur and permit recommending IVIgs as first-line treatment in 1 indication, acute immune thrombocytopenia during pregnancy, and as second-line treatment in 3 indications, namely, chronic immune thrombocytopenia in children, chronic immune thrombocytopenia in adults and infection-induced immune thrombocytopenia (HIV, HCV). In 1 indication, the presence of coagulation factor inhibitors (von Willebrand syndrome acquired as a result of monoclonal gammopathy of undetermined significance [MGUS]), the experiential data indicate that a recommendation should not be made and that this indication should not be included in the OUG, given that cases of acquired von Willebrand syndrome are extremely rare.

The results of the systematic reviews indicate, with a level of evidence deemed low or moderate, that there is no significant difference in efficacy between IVIGs therapy combined with treatment of recognized efficacy and the latter used alone in 7 indications. Thus, the CPG recommendations and the experiential data concur and permit recommending IVIGs as second-line treatment in 3 indications, namely, hemolytic disease of the newborn or fetus, autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and Evans syndrome, and not recommending it in 4 indications, namely, aplastic anemia, hemophagocytic syndrome, hemolytic-uremic syndrome (HUS) and thrombocytopenic thrombotic purpura (TTP). However, based on the experiential data, the use of IVIGs may be considered in the presence of a precipitating factor in cases of hemophagocytic syndrome and in the presence of an anti-factor H in HUS.

Lastly, the results of the systematic reviews show that in 9 of the 25 hematological indications of interest, the level of evidence is insufficient to draw any conclusions regarding the efficacy of IVIGs. This can be explained mainly by the fact that most of these indications are very rare and that it is difficult to recruit a sufficient number of participants with them for RCTs, or, as the case may be, by contradictory results from small studies. However, the analysis of all the available data permits a differentiated reading.

- In 1 indication, fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia, triangulation of the scientific data, the best clinical practice recommendations and the experiential data provided by experts points to IVIGs having a beneficial clinical effect when used as first-line therapy, given the severity of the disease and the limited treatment options available for this indication.
- In 4 indications, autoimmune neutropenia, post-transfusion purpura, hyperhemolytic syndrome and catastrophic antiphospholipid syndrome, only the best clinical practice recommendations and the experiential data provided by the experts permit one to consider using IVIGs as second-line therapy, since the underlying immune mechanism is similar to one of the indications in which the use of IVIGs is recommended.
- In 3 indications, red blood cell aplasia, hemolytic transfusion reaction and heparin-induced thrombocytopenia, the experiential data and the absence of a clear underlying immune mechanism lead to the conclusion that the use of IVIGs is not recommended in these indications. However, based on the experiential data, the use of IVIGs may be considered in cases of parvovirus B19 red blood cell aplasia in the event of failure, contraindication or intolerance to the other treatment options.
- In 1 indication, acquired hemophilia, patients should be referred to one of Québec's centres specializing in the treatment of patients with hemophilia or coagulation factor inhibitors (inhibitor centres), where the specialists have the necessary knowledge and skills to assess the appropriateness of IVIGs therapy.

The scientific safety data indicate that most of the transfusion reactions that occur after IVIGs administration are not serious. However, different serious reactions, which are usually rare, have been reported in the scientific literature or to Québec's hemovigilance

system. Two of these, thromboembolic reaction and hemolytic reaction, have been the subject of studies and communications on the part of Health Canada and the FDA in recent years.

Lastly, the results of the systematic reviews permit the conclusion, with a level of evidence deemed low to moderate, that subcutaneous Igs (SCIGs) are efficacious in 2 indications: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and hypogammaglobulinemia secondary to a hematologic cancer.

Conclusion

Evidence on the efficacy of IVIGs was available for a minority of the indications. Based on the scientific data reviewed, most of the indications (20 out of 25) were associated with a level of evidence deemed low or insufficient. This can be explained mainly by the fact that these indications are rare and that it is therefore difficult to put together RCTs with a sufficient number of participants. Thus, for these 20 indications, CPG recommendations and the opinions of the advisory committee's experts carried more weight than for the other indications when developing the clinical recommendations.

Given that the available data concern almost exclusively IVIGs and that the administration of SCIGs in hematology concerns only 2 of the 25 indications selected, INESSS has developed an OUG specifically for IVIGs. Mention is nonetheless made of SCIGs.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AHAI	anémie hémolytique auto-immune
CBO	Centraal Begeleidingorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (Pays-Bas)
CCMF	Collège des médecins de famille du Canada
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
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
DBBM	Direction de la biovigilance et de la biologie médicale
FRCP	Fellow of the Royal College of Physicians of Canada
GPC	guide de pratique clinique
GUO	guide d'usage optimal
HPA	<i>human platelet antigen</i>
Ig	immunoglobulines
IgA	immunoglobulines de type A
IgG	immunoglobulines de type G
IgIV	immunoglobulines intraveineuse
IgM	immunoglobulines de type M
IgSC	immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IUCPQ	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
IV	intraveineux
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
Rh	Rhésus
SC	sous-cutané
TACO	<i>transfusion-associated circulatory overload</i>
TRALI	<i>transfusion-related acute lung injury</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 habilité à fournir des Ig aux établissements de santé au Québec. Au Canada, il n'existe aucun laboratoire de fractionnement, ce procédé coûteux qui permet d'extraire les Ig du plasma humain. Cette situation oblige Héma-Québec à s'approvisionner auprès de fournisseurs externes, dont la plupart sont établis aux États-Unis, ce qui a pour conséquence un approvisionnement variable et des coûts élevés, qui fluctuent suivant le taux de change. De plus, comme la disponibilité du plasma dépend des dons de sang, parfois insuffisants, une pénurie pourrait survenir.

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 utilise la plus grande quantité d'Ig (exprimée en grammes) par habitant, et ce, depuis les 5 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], à la demande du CCNMT, aucune recommandation récente n'a été élaborée sur l'usage des Ig dans d'autres spécialités médicales, dont l'hématologie, 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) en hématologie.

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 issues 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 hématologues et d'autres médecins spécialistes qui traitent par des IgIV des patients atteints d'une maladie hématologique. De même, le GUO vise à outiller ces professionnels de la santé afin d'optimiser l'usage des Ig en hématologie et d'en assurer un 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 afin de favoriser un usage optimal des IgIV en hématologie au Québec. Un GUO a également été élaboré dans le but d'aider les hématologues et d'autres médecins spécialistes qui traitent par des IgIV des patients atteints d'une maladie hématologique.

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 hématologie de l'INESSS. Ce comité a aussi validé la version finale du présent rapport.

1.1. Question décisionnelle et questions clés de recherche

En tout, 25 indications hématologiques ont été étudiées et sont présentées dans le tableau 1. Cette liste d'indications a été déterminée à partir des données extraites de guides de pratique clinique (GPC), de revues systématiques et d'autres documents pertinents sur l'usage optimal des Ig en hématologie, bonifiées par le savoir expérimental des membres du comité consultatif.

Tableau 1 Liste des 25 indications hématologiques

Indications hématologiques
1. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
2. Anémie aplasique
3. a) Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) à anticorps froids (de type IgM) b) Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) à anticorps chauds (de type IgG)
4. Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus
5. Aplasie érythrocytaire pure
6. Aplasie érythrocytaire associée à une infection à parvovirus B19
7. Hypogammaglobulinémie à un cancer hématologique (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple et lymphome non hodgkinien)
8. Hémophilie acquise
9. Inhibiteurs de facteurs de la coagulation (y compris la maladie de von Willebrand)
10. Neutropénie auto-immune (NAI)
11. Purpura post-transfusionnel
12. Réaction transfusionnelle hémolytique
13. Syndrome hyper hémolytique associée à l'anémie falciforme
14. Syndrome catastrophique des antiphospholipides
15. Syndrome d'Evans
16. Syndrome hémolytique et urémique (SHU; y compris SHU atypique [SHUa], SHU médié par le complément et purpura thrombotique thrombocytopénique [PTT ou maladie de Moschcowitz])
17. Syndrome hémophagocytaire (aussi appelé syndrome d'activation macrophagique ou SAM)
18. Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)
19. Thrombopénie induite par une infection (au VIH ou au VHC)
20. Thrombopénie immune ou idiopathique aiguë chez l'adulte
21. Thrombopénie immune ou idiopathique aiguë chez l'enfant
22. Thrombopénie immune ou idiopathique chronique chez l'adulte
23. Thrombopénie immune ou idiopathique chronique chez l'enfant
24. Thrombopénie immune ou idiopathique durant la grossesse
25. Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale

1.1.1. Question décisionnelle

Quelles sont les recommandations sur l'usage optimal des Ig en hématologie 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) et les résultats d'intérêt (en anglais *outcomes* : O).

La question d'évaluation 3 a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PIPOH, soit la population (P) à qui s'adresse l'intervention, l'intervention (I), les professionnels ou les patients (P) à qui s'adressent les travaux, les résultats 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?

- Quelles sont les indications dans lesquelles l'usage des IgIV et des IgSC est recommandé et, le cas échéant, dans quelles conditions?
- Quelles sont les doses et les fréquences recommandées pour administrer un traitement initial et celles recommandées pour administrer un traitement d'entretien?
- Quelles sont les contre-indications à retenir et les précautions à prendre?
- Quelle est la durée de traitement à privilégier?
- 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 février 2019, pour y repérer toutes les études primaires et les revues systématiques, avec ou sans méta-analyse, publiées sur les 25 indications hématologiques à l'étude. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de 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 homologués 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'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 afin de repérer les lignes directrices, les GPC et tout autre document présentant des recommandations cliniques, publiés de janvier 2009 à février 2019. Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en utilisant le moteur de recherche Google et en consultant les sites Internet des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé (ETS) ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations et d'ordre professionnels concernés par la thématique 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 professionnels scientifiques. Les données ont ensuite été extraites par un professionnel scientifique et validées par un 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 hématologie – Rapport de revues systématiques* [INESSS, 2019].

1.2.1.1. 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 dans 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 Internet des agences et des organismes d'ETS, 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

Afin de répondre à la question 5 portant sur le nombre de patients traités et la quantité d'Ig administrées dans les 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 hématologique ainsi que le nombre total et le nombre par indication hématologique de grammes d'Ig administrées. Enfin, le site Web de Santé Canada a été exploré afin de 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 le plan 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'INESSS 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 la placent 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 la placent 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 complétées par les collaborateurs du projet ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles est divulgué publiquement dans les pages liminaires de ce rapport, par souci de transparence.

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

Les recommandations relatives à l'usage des IgIV en hématologie 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 25 indications à l'étude ont été classées dans les quatre catégories d'usage suivantes, et ce, principalement selon les données scientifiques à l'appui :

- IgIV recommandées : indications 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 a 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 a 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 sur 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 sur 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 bénéfiques 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 et des 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 se fera dans 4 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 4 124 publications, dont :

- 13 revues systématiques d'études primaires et 81 études primaires, principalement des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) et des études de cohortes, sur l'efficacité et l'innocuité d'un traitement par des IgIV par rapport à celle d'un placebo ou d'autres options thérapeutiques, dans 18 indications hématologiques.
- 1 revue systématique d'études primaires et 3 études primaires, soit 1 ECRA et 2 études de cohortes rétrospectives, sur l'efficacité et l'innocuité d'un traitement par des IgSC par rapport à celle d'un traitement par des IgIV ou à celle de n'administrer aucun traitement, dans 2 indications hématologiques.
- 32 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, 25 indications hématologiques ont été étudiées dans les revues systématiques réalisées pour ce projet. Un effet bénéfique des IgIV a été rapporté dans des ECRA et des études de cohortes, selon un niveau de preuve global jugé :

- de modéré à élevé dans 1 indication, soit la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant;
- modéré dans 3 indications, soit la greffe de cellules souches hématopoïétiques (prévention des infections dans les cas d'allogreffes seulement), l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique et la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte;
- faible dans 5 indications, soit la thrombopénie immune chronique chez l'enfant, la thrombopénie immune chronique chez l'adulte, la thrombopénie immune durant la grossesse, la thrombopénie induite par une infection et la présence d'inhibiteurs de facteurs de la coagulation (syndrome de von Willebrand acquis à la suite d'une GMSI).

De plus, les résultats des revues systématiques d'études primaires et des études primaires n'ont montré aucune différence statistiquement significative, selon un niveau de preuve global jugé modéré ou faible, entre un traitement par des IgIV combiné à un traitement actif et ce traitement actif seul dans 7 indications, soit la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, l'anémie aplasique, l'AHAI, le syndrome d'Evans, le syndrome hémophagocytaire, le SHU et le PTT.

Les données scientifiques ont été jugées insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'efficacité des IgIV dans 9 indications, soit l'aplasie érythrocytaire, l'hémophilie acquise, la neutropénie auto-immune, le purpura post-transfusionnel, la réaction transfusionnelle hémolytique, le syndrome hyper hémolytique, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, la thrombopénie induite par l'héparine et la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale.

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 et innocuité des immunoglobulines en hématologie – Rapport de revues systématiques* [INESSS, 2019].

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, éruption cutanée, réaction allergique mineure, 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 allergique majeure, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI²), œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel (TACO^{Error!} Bookmark not defined.) et insuffisance rénale aiguë.

Les résultats complets sur l'innocuité des IgIV sont présentés dans le rapport de revues systématiques cité plus haut [INESSS, 2019].

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 hématologie repose principalement sur 1 ECRA et 2 études de cohortes rétrospectives,

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

² TRALI est l'acronyme du terme anglais *transfusion-related acute lung injury* et TACO, celui du terme anglais *transfusion-associated circulatory overload*.

réalisés chez des patients atteints d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou chez des enfants ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Dans ces études, les patients traités par des IgSC avaient reçu, dans certains cas, un traitement préalable par des IgIV. Le niveau de preuve associé aux données scientifiques sur l'efficacité des IgSC pour traiter l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique a été jugé modéré, lorsque les IgSC sont comparées à l'absence de traitement, ou faible, lorsque les IgSC sont comparées aux IgIV. Le niveau de preuve associé aux données scientifiques sur l'efficacité des IgSC comparée à celle des IgIV lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques a été jugé faible.

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, 2019].

2.1.3.2. Innocuité

Les données scientifiques sur l'innocuité des IgSC dans les indications hématologiques sont limitées. Les réactions transfusionnelles rapportées dans les études sont principalement locales et transitoires (érythème, gonflement, douleur, sensibilité au point d'injection, induration cutanée). Aucune réaction grave n'a été observée. Les résultats complets sur l'innocuité des IgSC sont présentés dans le rapport de revues systématiques cité précédemment [INESSS, 2019].

2.1.4. Modalités d'usage

L'information relative aux modalités d'usage des IgIV est globalement issue de 32 GPC ainsi que des monographies des produits. La plupart des indications n'étaient toutefois abordées que dans 3 à 9 GPC, dont, principalement, 3 GPC 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, 2019].

2.1.4.1. Recommandations tirées des guides de pratique clinique

L'information sur chacune des 25 indications à l'étude contenue dans les GPC a été répartie en 6 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 6 catégories.

L'usage des IgIV :

- est recommandé ou envisageable en option de traitement, dans tous les GPC, dans 13 indications, soit la prévention des infections dans les cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique, l'AHAI, l'aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19, le purpura post-transfusionnel, le syndrome hyper hémolytique, le syndrome d'Evans,

la thrombopénie induite par une infection (VIH, VHC), la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant, la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte, la thrombopénie immune chronique chez l'adulte, la thrombopénie immune durant la grossesse et la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale;

- est recommandé ou envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle, dans la majorité des GPC, dans 4 indications³, soit l'aplasie érythrocytaire, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, le syndrome hémophagocytaire et la thrombopénie immune chronique chez l'enfant;
- est envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle, dans certains GPC, dans 4 indications⁴, soit l'hémophilie acquise, la présence d'inhibiteurs de facteurs de coagulation (y compris la maladie de von Willebrand), la neutropénie auto-immune et la thrombopénie induite par l'héparine;
- est non recommandé, dans tous les GPC, dans 1 indication, soit la prophylaxie contre la réaction du greffon contre l'hôte dans les cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- est non examiné, ou il y a absence de recommandation, dans 4 indications, soit l'anémie aplasique, le SHU, le PTT et la réaction transfusionnelle hémolytique.
- fait l'objet de recommandations divergentes dans 1 indication⁵, soit la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus.

Les recommandations tirées des différents GPC sur chacune des 25 indications à l'étude sont présentées dans le tableau 3.

2.1.4.2. Doses et fréquence d'administration

En ce qui concerne le traitement immunomodulateur, une dose totale de 1 g/kg à 2 g/kg, répartie sur 2 à 5 jours, est généralement recommandée dans les 3 GPC nationaux retenus. Ce type de traitement n'est pas récurrent et ne sera répété que dans certains cas de rechute. Chez l'enfant, une dose unique de 0,5 g/kg à 1 g/kg est plutôt recommandée, et cette dose peut être répétée toutes les 12 à 24 heures, selon les symptômes cliniques. À ce sujet, le guide australien recommande chez la femme enceinte l'usage d'une dose unique de 1 g/kg, jusqu'à un poids maximal de 100 kg chez la mère, qui sera répétée toutes les semaines durant toute la grossesse dans les cas de maladie hémolytique du fœtus, ou une dose initiale de 0,8 g/kg à 2 g/kg, en dose unique

³ Il s'agit des indications dans lesquelles l'usage des IgIV est classé dans l'une des catégories suivantes : recommandé, envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle, dans plus de la moitié des GPC, et dans l'une des catégories suivantes : non examiné ou absence de recommandation, dans les autres GPC.

⁴ Il s'agit des indications dans lesquelles l'usage des IgIV est classé dans l'une des catégories suivantes : recommandé, envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle dans moins de la moitié des GPC, et dans l'une des catégories suivantes : indication non examinée ou absence de recommandation, dans les autres GPC.

⁵ Il s'agit des indications dans lesquelles l'usage des IgIV n'est pas recommandé dans au moins 1 GPC alors qu'au moins 1 autre GPC les classe dans l'une des catégories suivantes : usage recommandé, usage envisageable en option de traitement ou usage en situation exceptionnelle.

ou divisée, qui sera répétée toutes les 4 à 6 semaines durant toute la grossesse dans les cas de thrombopénie immune (dose totale maximale de 2 g/kg répartie sur une période 4 semaines).

Dans le traitement de substitution, typiquement utilisé dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, une dose de 0,4 g/kg à 0,6 g/kg, répétée toutes les 4 semaines, est généralement recommandée dans les 3 GPC nationaux retenus. À ce sujet, le guide australien mentionne que la dose d'entretien peut être répétée plus fréquemment au besoin, pour obtenir un creux d'IgG sérique qui corresponde au moins à la limite inférieure de l'intervalle de référence spécifique à l'âge du patient. La dose maximale totale ne doit toutefois pas dépasser 1 g/kg sur une période de 4 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 établissent des posologies particulières selon les indications et les préparations d'IgIV. 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/m² ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal⁶, le GPC britannique propose que les prescripteurs considèrent l'utilisation du poids ajusté⁷ 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

Dans le GPC britannique, les indications sont classées selon la durée du traitement par IgIV. On y distingue ainsi les indications dans lesquelles un traitement à court terme (3 mois ou moins) et celles dans lesquelles un traitement à long terme (3 mois ou plus) est recommandé. Seulement 3 indications hématologiques y sont classées parmi les

⁶ Poids idéal : descripteur de poids associé au risque le plus faible de mortalité.

⁷ 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.

indications dans lesquelles un traitement à long terme est recommandé, soit les immunodéficiences secondaires de toutes causes (cancer ou greffe de cellules souches hématopoïétiques) et la thrombocytopénie allo-immune fœtale et néonatale. Les autres indications abordées sont classées parmi les indications dans lesquelles un traitement à court terme est recommandé. 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 IgIV, devrait être effectuée, lorsque cela est possible, avant l'amorce d'un traitement par des IgIV. Il précise également que l'usage des IgIV pour soigner un état chronique devrait être fait principalement par un spécialiste ou en partenariat avec un spécialiste. Quant aux GPC britannique et australien, ils précisent que dans certaines indications hématologiques (hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique et syndrome hémophagocytaire), le diagnostic doit être établi par un hématologue ou un autre spécialiste directement concerné par la pathologie.

La question du suivi s'applique uniquement au traitement de substitution. En ce qui concerne la fréquence de l'évaluation, le GPC britannique recommande que le traitement soit reconsidéré tous les ans chez les patients traités à long terme. Concernant ces patients, le GPC canadien recommande plutôt une évaluation au plus tard 6 mois après l'amorce du traitement et, par la suite, au moins 1 fois par année dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire, en présence d'inhibiteurs de facteurs de coagulation et dans de rares cas de thrombopénie immune. Les recommandations australiennes sont semblables aux recommandations canadiennes pour ce qui est de l'hypogammaglobulinémie secondaire, mais elles diffèrent quelque peu en ce qui a trait à la thrombopénie immune chronique, à l'hémophilie acquise et à la présence d'inhibiteurs de la coagulation, des indications dans lesquelles une évaluation tous les 6 mois est recommandée.

Concernant l'évaluation de la réponse au traitement, les GPC britannique et australien proposent des critères propres à chaque indication. Le GPC canadien recommande de fonder l'administration d'un traitement à long terme par des IgIV sur des mesures objectives d'efficacité, mais il ne donne aucune précision sur les critères à appliquer. Le GPC australien précise qu'un traitement par des IgIV ne devrait être poursuivi ou renouvelé qu'en présence d'un avantage clinique démontré. Il précise de plus, dans le cas spécifique de l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, qu'un arrêt du traitement par des IgIV devrait être considéré au moins après chaque période de traitement de 12 mois.

2.1.5. Aspects cliniques

Les caractéristiques principales des 25 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

2.1.6.1. 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 papier et que l'uniformisation du libellé des diagnostics ou des indications de traitement saisis dans la base n'est pas toujours systématiquement appliquée. Ces données, qui ont été analysées par l'INSPQ, sont présentées ci-après à titre indicatif pour donner une idée des indications hématologiques dans lesquelles l'utilisation d'Ig est la plus importante. Ainsi, en 2016-2017, selon les données obtenues à partir de 30 établissements de santé représentant 87 banques de sang sur les 97 existantes, le nombre total de personnes qui ont reçu des IgIV au Québec pour traiter une atteinte hématologique serait de 1 738, ce qui équivaut à 282 805 grammes d'Ig [INSPQ, 2018]. Il faut toutefois préciser que ce résultat n'inclut pas les personnes atteintes d'une déficience immunitaire secondaire à un cancer hématologique (97 personnes, soit un total de 12 740 grammes d'IgIV), ce dernier étant plutôt classé dans les indications en immunologie. Dans l'analyse de l'INSPQ, l'indication majoritaire est la thrombopénie immune primaire (n = 713), suivie des allogreffes hématopoïétiques (n = 261) et de la thrombopénie ou thrombocytopénie (n = 161). Au cours de cette période, l'usage des IgSC en hématologie a été minime par rapport à celui des IgIV : il représentait 0,8 % de la quantité totale (exprimée en grammes) d'Ig administrées en hématologie. 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 utilisés, soit 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 qui sont reliés à l'usage de ces produits sont en constante augmentation.

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

britannique [Santé Canada, 2018]. Il est toutefois trop tôt pour connaître les effets de ces mesures sur l'usage des Ig.

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

2.1.8. Consultation des parties prenantes

2.1.8.1. Consultation du comité consultatif

Un total de deux rencontres avec les membres du comité consultatif ont été tenues, soit une première rencontre téléphonique d'une durée d'une heure au mois de janvier 2019, suivie d'une rencontre par visioconférence d'une durée de quatre heures au mois d'avril 2019, dans quatre sites répartis entre Québec, Montréal et Gatineau. De mai à juin 2019, 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. Consultation du comité d'excellence clinique UOM – PMNO

Un total de deux rencontres avec les membres du CEC-UOM – PMNO ont été tenues de décembre 2018 à septembre 2019. 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 IgIV dans chacune des 25 indications à l'étude

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques						
<i>Autogreffe</i> : Aucune différence statistiquement significative concernant le taux d'infections (Aucun traitement)	Modéré	Prophylaxie contre la réaction du greffon contre l'hôte : Non recommandé 1 : Non recommandé (autogreffe et allogreffe) 2 et 3 : Non recommandé (autogreffes) 4 : Recommandé à la suite d'une complication chronique de la maladie du greffon contre l'hôte [Carpenter <i>et al.</i> , 2015] Prophylaxie contre les infections : Recommandé	La greffe de cellules souches hématopoïétiques est utilisée au cours du développement d'une maladie hématologique (cancer, anémie aplasique, etc.) ou de son traitement par chimiothérapie ou radiothérapie à forte dose pour remplacer les cellules de la moelle osseuse détruites ou endommagées.	Oui (Déficit immunitaire secondaire à une greffe allogénique et prophylaxie contre la réaction du greffon contre l'hôte)	<i>Allogreffe hématopoïétique</i> : 40 540 g d'IgIV pour traiter 261 personnes (14,3 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie) <i>Induction de greffe</i> : 195 g d'IgIV pour traiter 3 personnes (0,1 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie)	<ul style="list-style-type: none"> • La littérature ne soutient pas l'usage d'emblée des IgIV pour la prévention des infections. • Au Québec, l'usage des IgIV dans les cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques vise généralement à diminuer les infections – n'est pas utilisée pour la prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte – chez les personnes les plus à risque, soit en prévention primaire : <ul style="list-style-type: none"> - personne qui reçoit des stéroïdes pour traiter une maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui se chronicise ou chronique, ou - greffe à partir de sang de cordon ou protocole de greffe haplo-identique (deux types de préparation aux greffes qui mènent à un état d'immunosuppression plus important que l'allogreffe dite standard, en raison d'une reconstitution immunologique plus tardive); soit en prévention secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - personne atteinte d'infections récurrentes sévères, post-allogreffe (en général, on observe un fort chevauchement avec les catégories précédentes). • Même s'il est aussi évalué, le niveau d'IgG ne constitue pas un critère d'amorce du traitement
<i>Allogreffe</i> : Diminution statistiquement significative du taux d'infections par différents agents pathogènes (Aucun traitement)	Modéré	1 : Recommandé en présence d'un déficit en IgG (niveau d'IgG plus faible que la limite inférieure de l'intervalle de référence); et en présence d'infections récurrentes sévères, ou d'une infection bactérienne invasive ou potentiellement mortelle durant l'année précédente, ou d'une bronchectasie active confirmée par un examen en radiologie, ou lors de l'évaluation par un spécialiste en immunologie qui indique un défaut de production d'anticorps qui pourrait être pallié par un traitement par des Ig				
<i>Allogreffe</i> : Aucune différence statistiquement significative entre les résultats sur le taux de survie (Placébo ou aucun traitement)	Modéré					
<i>Allogreffe</i> : Aucune conclusion ne peut être tirée sur la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte en raison du manque de données probantes.	Insuffisant					

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>2 : Recommandé en présence d'un déficit en IgG ou en présence d'infections récurrentes sévères</p> <p>3 : Recommandé en présence d'un déficit en IgG ou en présence d'infections récurrentes sévères</p> <p>4 : Recommandé en présence d'une infection au virus respiratoire syncytial [Dignan <i>et al.</i>, 2016]</p> <p>5 : Recommandé à la suite d'une complication chronique de la maladie du greffon contre l'hôte et peut être considéré pour traiter les patients qui présentent une infection sinopulmonaire récurrente et un niveau d'IgG inférieur à 4 g/l pendant une période de plus de 90 jours après la greffe [Carpenter <i>et al.</i>, 2015]</p> <p>6 : Recommandé chez les patients dont le niveau d'IgG est faible (inférieur à 4 g/l) et qui présentent des infections récurrentes [Ullmann <i>et al.</i>, 2016]</p> <p>7 : Non recommandé pour prévenir une infection à cytomégalovirus (CMV) (aucune recommandation sur l'usage général des IgIV dans cette indication) [Emery <i>et al.</i>, 2013]</p> <p>8 : Non recommandé pour prévenir une infection à CMV (aucune recommandation sur l'usage général des IgIV dans cette indication) [Styczynski <i>et al.</i>, 2016]</p>				<p>parce qu'il n'est pas sensible ou spécifique à 100 % (ce ne sont pas toutes les personnes dont le niveau d'IgG est faible qui vont développer des infections récurrentes, bien que généralement, cela puisse être le cas).</p>

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
Anémie aplasique						
Amélioration statistiquement significative des taux de réponse complète après un traitement de 3 mois par des IgIV et une thérapie immunosuppressive (Thérapie immunosuppressive seule)	Faible	Aucune recommandation 1, 2 et 3 : Aucune recommandation	Défaillance de la moelle osseuse qui conduit à une réduction de la production de certaines cellules sanguines	Non	1 300 g d'IgIV pour traiter 15 personnes (0,5 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie) <i>Résultats concernant l'indication « Cytopénies immunes – anémie »</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Les IgIV ne sont généralement pas utilisées dans les cas d'anémie aplasique, autant chez l'adulte que chez l'enfant (les IgIV ne font pas partie des traitements de l'anémie aplasique parce que cette pathologie, bien que sa cause soit immunologique, ne fait pas en soi augmenter le risque d'infection). • Selon l'histoire naturelle de la maladie, les risques d'infection sont beaucoup moins élevés après une thérapie immunosuppressive d'une durée de 6 mois qui fonctionne (sans quoi, la personne pourrait être admissible à une greffe de cellules souches). • Les IgIV ne devraient pas être utilisées d'emblée dans les cas d'anémie aplasique, bien que leur usage puisse être envisagé au cas par cas, dans certaines situations particulières (voire en dernier recours). • Les recommandations du GUO ne devraient s'appliquer qu'au diagnostic primaire des pathologies mentionnées (qui devrait être dissocié des conséquences de ces pathologies [ou complications], ces dernières pouvant être de nature infectieuse).
Aucune différence statistiquement significative entre les résultats relatifs au taux de réponse complète après un traitement de 6 mois par des IgIV et une thérapie immunosuppressive (Thérapie immunosuppressive seule)	Faible					
Diminution statistiquement significative des taux d'infections et d'infections sévères après un traitement de 6 mois par des IgIV et une thérapie immunosuppressive	Faible					

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
(Thérapie immunosuppressive seule)						
Aucune différence significative entre les résultats relatifs au taux de mortalité associé à une infection	Faible					
(Thérapie immunosuppressive seule)						
Anémie hémolytique auto-immune (AHA)						
Aucune différence statistiquement significative entre les résultats relatifs au taux de rémission complète et au taux de rechute obtenus par le traitement combinant les IgIV et la méthylprednisolone (Méthylprednisolone seule)	Faible	Recommandé 1 : Pourrait être considéré parmi les différentes options de traitement disponibles en cas d'urgence 2 : Recommandé dans les cas sévères (taux d'hémoglobine inférieur à 60 g/l) ne répondant pas aux traitements par des corticostéroïdes (ou dans lesquels les corticostéroïdes sont contre-indiqués) ou avant une splénectomie 3 : Recommandé pour réduire l'hémolyse dans les cas sévères (taux d'hémoglobine inférieur à 60 g/l) qui sont réfractaires à une corticothérapie (hémolyse persistance après un traitement d'au moins 14 jours) ou comme thérapie intermittente ou d'entretien chez les personnes chez qui la splénectomie et les traitements par immunosuppresseurs sont	Diminution anormale des globules rouges due à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les érythrocytes et activation ou non du complément (maladie rare)	Non	5 755 g d'IgIV pour traiter 26 personnes (2,0 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie)	<ul style="list-style-type: none"> Les IgIV ne font pas partie du traitement usuel de l'AHA, mais plutôt en dernier recours dans les cas d'anémie ou d'hémolyse sévère (« en pont » vers un traitement expérimental ou qui n'est pas encore approuvé, pour gagner quelques jours). Le même constat s'applique aux cas d'AHA pendant la grossesse ou chez l'enfant. La recommandation devrait laisser une ouverture vers l'usage des IgIV dans certains cas. Proposition de reprendre la formulation utilisée dans le GUO en neurologie : usage de IgIV envisageable en option de traitement en cas d'échec, contre-indications ou intolérance aux autres options thérapeutiques.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		contre-indiqués (Cette recommandation exclut les personnes qui présentent une comorbidité qui pourrait influencer la tolérance de l'anémie.) 4 : Peut être considéré dans les cas d'AHAI à anticorps chauds pour traiter une anémie sévère pouvant menacer la vie du patient ou en traitement de 2 ^e intention pendant la grossesse [Hill <i>et al.</i> , 2017a] 5 : Peut être indiqué comme thérapie concomitante aux stéroïdes dans les cas sévères d'anémie hémolytique à anticorps chauds chez l'enfant [Ladogana <i>et al.</i> , 2017]				
Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus						
<i>Traitement postnatal :</i> Malgré la grande hétérogénéité des résultats entre les études, celles dont le devis est de meilleure qualité ne rapportent aucune différence statistiquement significative du nombre de patients nécessitant une exsanguino-transfusion, du nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine, de la durée de la	Modéré (niveau associé à l'ensemble des résultats cliniques)	Recommandé : 1 : Peut être considéré dans certains cas de maladie hémolytique du nouveau-né, après avoir consulté un spécialiste en médecine transfusionnelle et un obstétricien 2 : Recommandé comme thérapie complémentaire à la photothérapie lorsque la pathologie est causée par une incompatibilité Rh ou ABO 3 : Recommandé chez la femme enceinte lorsque des anticorps maternels dirigés contre le fœtus sont détectés, dans les cas sévères de maladie hémolytique du fœtus en présence d'un risque élevé	Destruction des globules rouges du nouveau-né ou du fœtus causée par des alloanticorps d'origine maternelle. Les symptômes associés sont le développement, chez le fœtus, d'une anémie ou d'un <i>hydrops fetalis</i> et, chez le nouveau-né, d'une hyperbilirubinémie ou d'un ictère nucléaire.	Non	10 g d'IgIV pour traiter 2 personnes (0,0 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie)	<ul style="list-style-type: none"> Les IgIV ne devraient certainement pas être utilisées de routine pour traiter la maladie hémolytique du nouveau-né, ni une pathologie causée par une incompatibilité ABO (étant donné la présence d'anti-A et d'anti-B dans les préparations d'immunoglobulines – ce qui aggrave l'hémolyse). Il n'y aurait aucun effet positif des IgIV dans ces indications selon les études cliniques, et l'expérience au CHU Sainte-Justine montre une augmentation du nombre de transfusions post-IgIV depuis qu'elles sont utilisées dans les cas d'incompatibilité ABO. Ces cas représentent des situations cliniques d'exception pour

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
<p>photothérapie ou de la durée de l'hospitalisation, avec le traitement combinant les IgIV et la photothérapie</p> <p>(Photothérapie seule)</p>		<p>d'hydrops fœtales ou de mort prématurée</p> <p>4 : Recommandé en cas d'hyperbilirubinémie modérée en présence d'un résultat positif au test direct à l'antiglobuline et d'un risque élevé de développer une hyperbilirubinémie sévère (basée sur l'augmentation de la quantité de bilirubine totale dans le sang); ou en prévision d'une exsanguino-transfusion dans les cas d'iso-immunisation en présence d'une hyperbilirubinémie sévère et lorsque l'état de santé du patient le nécessite [Barrington et Sankaran, 2018]</p> <p>5 : Recommandé comme thérapie complémentaire à la photothérapie lorsque la pathologie est causée par une incompatibilité Rh ou ABO et que le niveau de bilirubine continue d'augmenter à une cadence supérieure à 8,5 µmol/l/h [NICE, 2016]</p> <p>6 : Le traitement par des IgIV ne présente aucun avantage évident pour le traitement de l'hyperbilirubinémie néonatale et peut poser un risque à la santé de l'enfant [Queensland Clinical Guidelines (QCG), 2019]</p> <p>7 : Non recommandé comme traitement de routine [CBO, 2011]</p>				<p>lesquelles il n'y a pas de bonnes données probantes qui permettent d'appuyer une conduite précise, mais seulement une étude négative. Le manque de données à ce sujet devrait donc être clairement indiqué dans le GUO.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'usage des IgIV ne présente aucun avantage pour traiter la maladie hémolytique du nouveau-né causée par une incompatibilité Rh lorsque la photothérapie intensive est commencée immédiatement. Un problème pourrait toutefois survenir lorsque la photothérapie intensive est commencée quelques heures plus tard et, à ce sujet, l'effet des IgIV est encore incertain. • D'accord pour utiliser la vitesse d'augmentation de la bilirubine sérique comme critère d'usage des IgIV, comme le propose le GPC du NICE (8,5 µmol/l/h). • D'accord pour conserver la recommandation du GPC australien sur les cas sévères de maladie hémolytique du fœtus (cas extrêmement rares et sévères et il n'y aura probablement jamais de bonnes données à ce sujet).
<p><i>Traitement prénatal (cas sévères) :</i> Aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de transfusions intra-utérines, le niveau d'hématocrite néonatal, le nombre de personnes nécessitant, après la naissance, une exsanguino-transfusion ou une transfusion sanguine avec le traitement combinant les IgIV et les transfusions intra-utérines</p> <p>(Transfusion intra-utérine seule)</p>	Faible (niveau associé à l'ensemble des résultats cliniques)					
<p><i>Traitement prénatal (cas sévères) :</i> Aucune conclusion ne peut être tirée sur le taux de mortalité <i>in utero</i> par manque de données probantes.</p>	Insuffisant					

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Compareur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
Aplasie érythrocytaire pure						
Aucune conclusion ne peut être tirée de la revue systématique par manque de données probantes.	Insuffisant	Envisageable en option de traitement dans 2 des 3 GPC 1 : Peut être considéré en l'absence de réponse aux autres traitements disponibles 2 : Aucune recommandation en raison de la rareté de la pathologie et du très faible niveau de preuve 3 : Peut être considéré dans les cas réfractaires à au moins deux thérapies immunosuppressives – ou dans les cas où les immunosuppresseurs sont contre-indiqués – dont les effets indésirables sont inacceptables ou toxiques	Trouble des précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse défini par une anémie normochrome normocytaire accompagnée d'une réticulocytopenie sévère	Non	Non disponibles	<ul style="list-style-type: none"> • D'accord, vu l'absence de données probantes (constat qui devra ressortir de la recommandation finale) • En raison de la rareté de la pathologie, il n'y aura probablement jamais d'études de qualité satisfaisante qui pourront être réalisées sur le sujet et l'usage des IgIV chez ces personnes relèvera toujours de l'opinion d'experts. • Les recommandations formulées dans les GPC semblent relever davantage de cas « anecdotiques » et d'une tradition passée d'une génération d'hématologue à l'autre lors des rencontres entre spécialistes (sans toutefois être consensuelle pour ce qui est de l'aplasie érythrocytaire pure). • Ne pas recommander les IgIV.
Aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé 1 et 3 : Recommandé chez les personnes immunodéprimées lorsque l'association avec le parvovirus B19 est confirmée 2 : Recommandé lorsque l'association avec le parvovirus B19 est confirmée dans les cas réfractaires aux autres traitements	Les personnes immunodéprimées peuvent développer une aplasie érythrocytaire à la suite d'une infection au parvovirus B19.	Non	Non disponibles	<ul style="list-style-type: none"> • D'accord avec l'absence de données probantes (constat qui devra ressortir de la recommandation finale) • En raison de la rareté de la pathologie, il n'y aura probablement jamais d'études de qualité satisfaisante qui pourront être réalisées sur le sujet et l'usage des IgIV chez ces personnes relèvera toujours de l'opinion d'experts. • Les recommandations formulées dans les GPC semblent relever davantage de cas « anecdotiques » et d'une

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
						<p>tradition passée d'une génération d'hématologue à l'autre lors de rencontres entre spécialistes (assez consensuelle pour ce qui est de l'aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19).</p> <ul style="list-style-type: none"> L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement, ce qui correspond à la pratique actuelle.
Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple et lymphome non hodgkinien)						
<p>Diminution statistiquement significative du taux d'infections</p> <p>(Placébo ou aucun traitement)</p>	Modéré	<p>Recommandé</p> <p>1 : Recommandé en présence d'un niveau d'IgG inférieur à la limite de référence et d'antécédents d'infections bactériennes récurrentes ou graves.</p> <p>2 : Recommandé en présence d'un niveau d'IgG inférieur à 5 g/l; ou d'une infection bactérienne récurrente et grave malgré un traitement antibiotique depuis plus de 3 mois; ou à la suite d'un échec du vaccin ou du traitement par anticorps dirigés spécifiquement contre le pneumocoque</p> <p>3 : Recommandé en présence d'un taux d'IgG inférieur à 4 g/l quelles que soient la fréquence et la gravité des infections; ou en présence d'un taux d'IgG supérieur à 4 g/l et inférieur à la valeur de référence et d'un antécédent d'infection potentiellement</p>	<p>Les cancers hématologiques tels que la leucémie lymphoïde chronique, le myélome multiple et le lymphome non hodgkinien peuvent entraîner une baisse des niveaux d'IgG chez les personnes atteintes (hypogammaglobulinémie). Le développement d'un syndrome lymphoprolifératif et le recours à des traitements de chimiothérapie ou immunosuppresseurs contribuent au développement de cette immunodéficience secondaire et font augmenter le risque d'infection.</p>	Oui	<p>12 740 g d'IgIV pour traiter 97 personnes (2,5 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en immunologie)</p> <p><i>Résultats combinés relativement aux indications suivantes : « leucémie, leucémie lymphoïde chronique, lymphome, lymphome non hodgkinien et myélome multiple » (sous-groupes de « déficiences immunitaires secondaires »)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> La limite de référence des niveaux d'IgG utilisée dans les différents établissements du Québec n'est pas uniforme (peut varier de 5,35 g/l à 8 g/l) et il est difficile de trancher sur un seuil optimal. Les données ne sont pas claires quant au seuil d'IgG sous lequel l'effet des IgIV est observable. Les recommandations tiennent souvent compte d'un seuil de 4 g/l ou de 5 g/l, associé à un niveau de preuve faible, et les données tirées de la littérature ne sont pas assez solides pour privilégier un des deux seuils proposés. Dans la pratique, consensus clair pour recommander l'usage des IgIV en présence d'un niveau d'IgG inférieur à 4 g/l en présence d'un antécédent d'infection, celui-ci pouvant être défini par un antécédent d'infection sévère ou d'infections récidivantes depuis le diagnostic de la pathologie. Dans une perspective d'usage optimal, il pourrait être dangereux de permettre ou de suggérer

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Compareteur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>mortelle au cours des 12 mois précédents; ou en présence d'un taux d'IgG supérieur à 4 g/l et inférieur à la valeur de référence et de 2 infections sérieuses durant les 6 mois précédents et qui ont requis plus qu'un simple traitement antibiotique</p> <p>4 : Recommandé dans les cas de LLC en présence d'une hypogammaglobulinémie sévère et d'infections répétées [Eichhorst <i>et al.</i>, 2015]</p> <p>5 : Recommandé dans les cas de MM en présence d'infections bactériennes sévères et récurrentes [Terpos <i>et al.</i>, 2015]</p> <p>6 : Recommandé dans les cas de MM en présence d'hypogammaglobulinémie ou d'infections récurrentes [NCCC, 2016]</p> <p>7 : Peut être considéré comme traitement de 2^e intention dans les cas de LLC en présence de complications auto-immunes en cas d'échec du traitement par des stéroïdes (ou d'une intolérance à ce traitement) [Oscier <i>et al.</i>, 2012]</p> <p>8 : Recommandé dans les cas de LLC en présence d'une hypogammaglobulinémie (IgG < 5 g/l) et d'infections récurrentes lorsqu'un traitement antibiotique à large spectre administré pendant</p>				<p>l'usage des IgIV chez des personnes qui n'ont aucun antécédent d'infection en se basant uniquement sur un faible niveau d'IgG, parce que de cette façon, il n'est pas possible de prévoir le risque annualisé d'infection d'un patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour préciser certaines situations plus particulières où l'usage des IgIV pourrait être considéré (outre en présence d'un niveau d'IgG inférieur à 4 g/l et d'un antécédent d'infection), un défaut de réponse vaccinale (par exemple au vaccin pneumococcique, vaccin diphtérie-tétanos ou vaccin contre <i>Salmonella typhi</i>) est probablement l'élément le plus sensible pour démontrer un déficit immunitaire humoral (primaire ou secondaire).

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		3 mois a échoué [Schuh <i>et al.</i> , 2018] 9 : Devrait être considéré dans un contexte d'infections récurrentes menaçant la vie du patient [NCCN, 2018]				
Hémophilie acquise						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé dans 2 GPC 1 : Aucune recommandation en raison de preuves insuffisantes 2 : Recommandé uniquement en présence d'un saignement menaçant la vie du patient ou l'intégrité d'un de ses membres en l'absence de réponse aux autres traitements 3 : Recommandé en présence d'inhibiteurs de la coagulation et en l'absence de réponse aux traitements de 1 ^{re} intention (due à une tolérance aux stéroïdes et aux agents immunosuppresseurs) ou dans les cas où les traitements par immunosuppresseurs sont contre-indiqués; la prescription des IgIV doit faire partie du protocole de Malmo et le traitement doit être administré dans un centre spécialisé pour traiter l'hémophilie 4 : Non recommandé pour l'éradication des inhibiteurs de la coagulation chez les personnes atteintes d'hémophilie A acquise [Huth-Kühne <i>et al.</i> , 2009]	Ensemble de maladies rares caractérisées par une diminution de l'activité d'un ou plusieurs facteurs de la coagulation Causée par la présence d'allo-anticorps ou d'auto-anticorps dirigés contre ces facteurs (par exemple, en réponse à une transfusion de produits sanguins dans un contexte d'hémophilie A ou B congénitale; ou dans un contexte postpartum ou de maladies auto-immunes, ou en réponse à certains médicaments). Ceci peut entraîner des saignements difficilement contrôlables.	Non	Données non disponibles	<ul style="list-style-type: none"> Les IgIV ne seraient pas utilisées d'emblée dans les cas d'hémophilie acquise. Au Québec, les cas d'hémophilie sont tous traités dans des centres spécialisés pour cette clientèle (Centre québécois pour le traitement des personnes avec inhibiteurs de la coagulation) où des spécialistes possèdent le savoir et les compétences nécessaires à faire l'évaluation adéquate de ces personnes. D'accord pour placer l'hémophilie acquise dans la catégorie « données insuffisantes », en précisant que ces personnes devraient être orientées vers les centres spécialisés (on compte 4 centres importants au Québec, où du personnel est présent 24 heures par jour).

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		5 : Les IgIV ont un rôle limité dans le traitement de l'hémophilie A acquise [Kruse-Jarres <i>et al.</i> , 2017]				
Inhibiteurs de la coagulation (y compris le syndrome de von Willebrand acquis)						
<p><i>Syndrome de von Willebrand acquis (à la suite d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) à IgG) :</i> Retour à la normale du temps de saignement et du niveau de FVIII:vWF pour une durée significativement plus longue</p> <p>(Desmopressine ou concentré de FVIII:vWF)</p>	Faible	<p>Recommandé dans 2 des 3 GPC</p> <p>1 : Aucune recommandation en raison de preuves insuffisantes</p> <p>2 : Recommandé dans les cas de syndrome de von Willebrand acquis associé à des IgG en présence d'un saignement menaçant la vie du patient ou l'intégrité d'un de ses membres et en l'absence de réponse aux autres traitements (ou avant une intervention effractive)</p> <p>3 : Recommandé en présence de signes de saignement ou de risque de saignement et en l'absence de réponse aux traitements de 1^{re} intention (y compris par des stéroïdes et des immunosuppresseurs), et dans les cas de syndrome de von Willebrand acquis associé à des IgG en présence de signes de saignement ou de risque de saignement et en l'absence d'indication d'une chimiothérapie systémique ou d'une thérapie immunosuppressive</p>	<p>Ensemble de maladies rares caractérisées par une diminution de l'activité d'un ou plusieurs facteurs de la coagulation</p> <p>Causée par la présence d'allo-anticorps ou d'auto-anticorps dirigés contre ces facteurs (par exemple, en réponse à une transfusion de produits sanguins dans un contexte d'hémophilie A ou B congénitale; ou dans un contexte postpartum ou de maladies auto-immunes, ou en réponse à certains médicaments). Ceci peut entraîner des saignements difficilement contrôlables.</p>	Non	<p>2 905 g d'IgIV pour traiter 27 personnes (1,0 % du nombre total de grammes administrées en hématologie)</p> <p><i>Résultats relatifs à l'indication « Inhibiteurs de la coagulation »</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Le syndrome de von Willebrand acquis associé à des IgG est une pathologie très rare. Dans une perspective d'usage optimal, il n'y aurait pas vraiment d'avantage d'inclure une recommandation spécifique sur cette pathologie, d'autant plus que le niveau de preuve scientifique est faible.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
Neutropénie auto-immune						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé dans de rares cas dans 2 des 3 GPC nationaux 1 : Peut être considéré comme option de traitement dans de rares cas, soit lorsque les autres traitements ont échoué 2 : Aucune recommandation en raison de la rareté de la pathologie et de l'insuffisance des preuves 3 : Peut être considéré comme option de traitement dans de rares cas : soit en présence d'infections bactériennes récurrentes ou sévères durant les 6 mois précédents dans les cas de neutropénie auto-immune sévères (taux de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/l$) qui ne répondent pas au traitement par le G-CSF ou par les autres immunosuppresseurs (ou dans lesquels le traitement par immunosuppresseur est contre-indiqué ou induit des effets indésirables inacceptables); ou dans les cas de rechute lorsqu'une réponse positive aux IgIV a déjà été obtenue lors d'un traitement antérieur	Maladie rare induite par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques des neutrophiles et qui conduit à leur destruction. Cette maladie peut être acquise (à la suite d'une infection virale ou de l'utilisation d'un médicament) ou chronique.	Non	« <i>Cytopénies immunes – neutropénie</i> » : 100 g d'IgIV pour traiter 1 patient (0,0 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie) « <i>Neutropathie</i> » : 620 g d'IgIV pour traiter 10 personnes (0,2 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie)	<ul style="list-style-type: none"> D'accord en ce qui concerne l'absence de données probantes. L'usage des IgIV pourrait être envisagé en derniers recours dans les cas de neutropénie auto-immune, étant donné l'efficacité démontrée des IgIV dans les cas de thrombopénie immune et le fait que le mécanisme immunitaire sous-jacent de la neutropénie immune et celui de la thrombopénie immune sont similaires (seul le type de cellules visées est différent).
Purpura post-transfusionnel						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé	Thrombopénie associée à un taux de plaquettes généralement	Non	388 g d'IgIV pour traiter 6 personnes	<ul style="list-style-type: none"> Le purpura post-transfusionnel est une maladie très rare (de 0 à 2 cas par 5 ans au CHUM), et c'est un problème difficile au diagnostic

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>1 : Recommandé en présence d'un saignement menaçant la vie du patient</p> <p>2 : Recommandé en présence d'un saignement actif</p> <p>3 : Recommandé en présence d'un risque de saignement menaçant la vie du patient</p> <p>4 : Recommandé en traitement de 1^{re} intention [Estcourt <i>et al.</i>, 2017]</p> <p>5 : Les IgIV sont le traitement de choix [CBO, 2011]</p>	inférieur à $20 \times 10^9/l$ dans les 2 à 15 jours suivant la transfusion d'un produit sanguin labile.		(0,1 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie)	<p>tardif avec un patient qui saigne abondamment et qui a reçu une transfusion (souvent le seul diagnostic possible). Ce n'est donc pas une pathologie qui sera suspectée dans d'autres cas (donc en l'absence de saignement et de thrombopénie), contrairement à d'autres pathologies. Malgré l'absence de données sur le sujet, il y a une explication physiopathologique qui permet de justifier l'usage des IgIV et ce sont souvent des situations d'urgence dans lesquelles le clinicien ne peut pas attendre avant de traiter le patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> D'accord pour que l'usage des IgIV soit envisageable en option de traitement en présence d'un saignement modéré à sévère.
Réaction transfusionnelle hémolytique						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	<p>Aucune recommandation</p> <p>1 : Aucune recommandation en raison de preuves insuffisantes</p> <p>2 : Absence de recommandation</p> <p>3 : Absence de recommandation</p>	Destruction rapide des érythrocytes qui survient à la suite de la transfusion d'un produit sanguin.	Non	Données non disponibles	<ul style="list-style-type: none"> Les IgIV ne devraient pas faire partie des options de traitement dans les cas de réaction transfusionnelle hémolytique (sans hyper hémolyse) : dans les cas ABO, ceux-ci étant causés par des IgM alors que les IgG anti-IgM sont peu présents dans les préparations d'IgIV; de même que dans les cas non ABO, car il n'y a pratiquement pas d'anticorps anti-anticorps érythrocytaire dans les IgIV; de plus, on ne veut pas l'effet immunomodulateur des IgIV dans ces cas. Cette indication ne devrait pas faire partie du tableau du GUO, le

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
						traitement étant normalement de continuer les transfusions.
Syndrome hyper hémolytique associée à l'anémie falciforme						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé 1 : À considérer comme option de traitement en situation d'urgence 2 : Recommandé dans les cas symptomatiques ou sévères d'anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 6 g/dl) qui sont réfractaires à une corticothérapie (ou lorsque les traitements par corticostéroïdes sont contre-indiqués) 3 : Recommandé en présence d'une réaction hémolytique sévère et lorsqu'une hémolyse conjointe des globules rouges du donneur et du receveur est suspectée (chute de l'hémoglobine à un niveau inférieur au taux prétransfusionnel); les IgIV doivent être prescrites en association avec de fortes doses de corticostéroïdes.	Destruction massive des globules rouges (autohémolyse et allohémolyse conjointe) qui survient à la suite de la transfusion d'un produit sanguin. Ce syndrome, dont les complications sont graves et potentiellement mortelles, est associé, chez les personnes atteintes d'anémie falciforme, à un risque approximatif de 3 % par unité de sang transfusée.	Non	50 g d'IgIV pour traiter 1 personne (0,0 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie)	<ul style="list-style-type: none"> • Dans les cas d'hyperhémolyse (soit une chute de l'hémoglobine à un niveau inférieur au niveau prétransfusionnel), il y a un mécanisme d'autohémolyse sur lequel pourrait reposer un argument scientifique à l'avantage de l'usage des IgIV pour altérer la cascade du complément, l'immunomodulation et les anticorps, cette pathologie étant en quelque sorte une image miroir de la thrombopénie immune, mais pour les globules rouges. • Le traitement par des IgIV est généralement combiné à un traitement par des stéroïdes. • D'accord pour que l'usage des IgIV soit envisageable en option de traitement en combinaison avec des stéroïdes en présence d'une réaction hémolytique sévère (chute de l'hémoglobine à un niveau inférieur au niveau prétransfusionnel) réfractaire à une corticothérapie (ou lorsque les traitements par corticostéroïdes sont contre-indiqués).
Syndrome catastrophique des antiphospholipides						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	Recommandé dans 4 GPC 1 : Recommandé en cas de thrombose rapide des petits vaisseaux impliquant au moins	Forme rare et très grave du syndrome des antiphospholipides,	Non	215 g d'IgIV pour traiter 2 personnes (0,1 % du nombre total de grammes	<ul style="list-style-type: none"> • Les cas vus dans la pratique sont normalement accompagnés d'une thrombopénie, donc il y a un certain chevauchement avec la thrombopénie immune (sauf qu'il

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>2 organes, confirmée par une analyse de laboratoire (recherche d'anticorps antiphospholipides) et lorsque les autres causes de microangiopathie sont considérées moins probables</p> <p>2 : Aucune recommandation en raison de preuves insuffisantes</p> <p>3 : Recommandé en cas de thrombose qui évolue rapidement et qui touche au moins 3 organes en 7 jours, lorsqu'un diagnostic de syndrome catastrophique des antiphospholipides est posé à partir de résultats de laboratoire, en présence d'une réponse inadéquate ou d'une contre-indication aux stéroïdes et que l'état de santé du patient se détériore à la suite d'une plasmaphérèse ou lorsque le traitement par plasmaphérèse est inefficace ou contre-indiqué</p> <p>4 : Recommandé comme traitement de 1^{re} intention pour traiter une thrombopénie immune (en traitement de combinaison avec les glucocorticoïdes et l'héparine, plutôt qu'en traitement simple) [Legault <i>et al.</i>, 2018]</p> <p>5 : Envisageable en option de traitement chez les enfants atteints d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides, en combinaison avec des anticoagulants, des</p>	<p>caractérisée par des thromboses microcirculatoires multiples, diffuses et simultanées en présence d'un niveau élevé d'anticorps antiphospholipides. Cela conduit à une défaillance multiviscérale pouvant mettre en jeu le pronostic vital.</p>		<p>d'IgIV administrées en hématologie)</p>	<p>y a une thrombose dans les cas de syndrome des antiphospholipides).</p> <ul style="list-style-type: none"> Le diagnostic de syndrome catastrophique des antiphospholipides est souvent un peu tardif et il est posé à un moment où les personnes ont déjà été traitées. Par contre, ces personnes pourraient être traitées de nouveau dans un court laps de temps (selon l'évolution de leur état) et la notion du diagnostic d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides prendrait son sens dans ces cas (en plus du fait que la dose ne serait pas nécessairement la même). D'accord pour que l'usage des IgIV soit envisageable en option de traitement lorsqu'une thrombose rapide touche au moins 2 organes et qu'un diagnostic de syndrome catastrophique des antiphospholipides, basé sur des résultats de laboratoire, est posé et que les autres traitements sont inefficaces ou contre-indiqués.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		corticostéroïdes et des échanges de plasma [Groot <i>et al.</i> , 2017]				
Syndrome d'Evans						
Aucune différence statistiquement significative concernant le taux de réponse au traitement, avec le traitement combinant les IgIV et la corticothérapie (Corticothérapie seule)	Faible	Recommandé 1 : Selon les recommandations individuelles pour traiter l'AHAI et la thrombopénie immune 2 : Recommandé dans les cas d'hémolyse sévères (taux d'hémoglobuline < 6 g/l) ou de thrombopénie (taux de plaquettes < 20 x 10 ⁹ /l) lorsqu'un traitement par des corticostéroïdes est inefficace ou contre-indiqué 3 : Selon les critères d'amorce du traitement associés à la maladie prépondérante 4 : Recommandé en traitement de 1 ^{re} intention [Hill <i>et al.</i> , 2017b]	Maladie auto-immune chronique rare caractérisée par une AHAI et un purpura thrombopénique immun.	Non	Données non disponibles	<ul style="list-style-type: none"> Le syndrome d'Evans est la combinaison d'une thrombopénie immune et d'une anémie hémolytique immune. Les données pédiatriques tendent à démontrer que le syndrome d'Evans est une immunodéficience (présence d'une immunodéficience en Ig rapportée chez jusqu'à 90 % des personnes dans les cohortes). D'accord pour renvoyer l'utilisateur du GUO à ces deux indications selon l'atteinte prépondérante dans le tableau clinique du patient, comme le font certains des GPC consultés (pour éviter une certaine redondance).
Syndrome hémolytique et urémique (SHU)						
Aucune différence statistiquement significative concernant la durée de l'hospitalisation et le nombre de jours en dialyse, un taux de lymphocytes élevé ou une thrombopénie, avec un traitement combinant les IgIV et le traitement usuel de la pathologie	Faible	Aucune recommandation 1 : Aucune recommandation en raison d'une preuve insuffisante 2 : Aucune recommandation en raison de la rareté de la pathologie et du très faible niveau de preuve 3 : Aucune recommandation	Caractérisé par la présence des 3 symptômes cliniques suivants : microangiopathie thrombotique, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë. Ce syndrome est dit « typique » lorsque la cause est une infection par une bactérie produisant la toxine Shiga et « atypique »,	Non	Données non disponibles	<ul style="list-style-type: none"> D'accord pour ne pas recommander l'usage des IgIV dans cette indication. Garder la possibilité d'avoir recours à l'usage des IgIV dans les cas précis reliés à la présence d'un anti-facteur H.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
(Traitement usuel de la pathologie)			lorsque la cause est génétique.			
Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)						
Aucune différence statistiquement significative pour ce qui est des taux de rémission, de rechute et de mortalité ou du nombre moyen de transfusions plasmatiques nécessaire pour conduire à une rémission, avec un traitement combinant les IgIV et le traitement usuel de la pathologie (Traitement usuel de la pathologie)	Faible	Aucune recommandation 1 : Aucune recommandation en raison d'une preuve insuffisante 2 : Aucune recommandation 3 : Aucune recommandation	Microangiopathie thrombotique caractérisée par un dysfonctionnement du clivage du facteur de von Willebrand par la protéase ADAMTS13.	Non	Données non disponibles	<ul style="list-style-type: none"> D'accord pour ne pas recommander l'usage des IgIV dans cette indication.
Syndrome hémophagocytaire						
Aucune différence statistiquement significative concernant le taux de réponse au traitement, avec un traitement immunomodulateur combinant les IgIV et la dexaméthasone (Immuno-chimiothérapie combinant l'étoposide, la cyclosporine et la dexaméthasone)	Faible	Recommandé dans 2 des 3 GPC 1 : Non recommandé en l'absence de thrombopénie; preuves insuffisantes pour formuler une recommandation sur l'usage des IgIV en présence de caractéristiques de thrombopénie, mais peut être considéré dans des circonstances exceptionnelles seulement 2 : Recommandé lorsqu'un diagnostic de syndrome hémophagocytaire est posé par un hématologue et repose sur	Syndrome d'activation excessive et grave du système immunitaire conduisant à une inflammation excessive de l'organisme, une destruction de certains tissus et pouvant menacer la vie du patient	Non	Données non disponibles	<ul style="list-style-type: none"> Distinction à faire entre les cas vus chez l'enfant (diagnostic souvent primaire) et ceux vus chez l'adulte (diagnostic souvent secondaire d'une autre pathologie et où une immunomodulation par les IgIV est plus justifiable, mais surtout selon le facteur causal primaire). Il a été précisé que les données (pédiatrie génétique) sont claires, à savoir que les IgIV n'apportent aucun avantage significatif chez l'enfant. Les données sur les adultes sont clairement insuffisantes; l'état des patients évolue et se détériore très vite (d'où les tentatives des

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		une biopsie de la moelle osseuse et une pancytopénie 3 : Recommandé en cas de diagnostic de syndrome hémophagocytaire qui repose sur des tests génétiques, cliniques ou de laboratoire				<p>cliniciens d'administrer des IgIV dans ces cas).</p> <ul style="list-style-type: none"> Les IgIV ne sont absolument pas un traitement à considérer en 1^{re} intention dans les cas de syndrome hémophagocytaire, et ce, autant chez l'adulte que chez l'enfant. D'accord pour que l'usage des IgIV puisse être envisagé en option de traitement dans les cas de syndromes hémophagocytaires secondaires en présence d'un facteur précipitant.
Thrombopénie induite par l'héparine						
Aucune conclusion ne peut être tirée par manque de données probantes.	Insuffisant	<p>Envisageable dans les cas réfractaires aux traitements usuels dans 1 des 3 GPC nationaux</p> <p>1 : Peut être considéré comme option de traitement dans les cas sévères réfractaires aux traitements usuels 2 : Aucune recommandation 3 : Aucune recommandation</p>	Thrombopénie causée par des anticorps dirigés contre les complexes contenant de l'héparine et une protéine endogène appelée le facteur plaquettaire 4 (PF4).	Non	Données non disponibles	<ul style="list-style-type: none"> Ne pas recommander l'usage des IgIV
Thrombopénie induite par une infection (VIH, VHC)						
<i>Thrombopénie associée au VIH : Augmentation statistiquement significative du taux de plaquettes (Placébo)</i>	Faible	<p>Recommandé</p> <p>1 : Recommandé chez les personnes atteintes du VIH, qui ne répondent pas aux antiviraux et qui affichent un taux de plaquettes < 20 x 10⁹/l ou < 50 x 10⁹/l et un saignement</p>	Thrombopénie survenant à la suite d'une infection virale et causée par une diminution de la production de plaquettes ou à une augmentation de la destruction des plaquettes, en fonction des mécanismes d'action du virus	Non	280 g d'IgIV pour traiter 3 personnes (0,1 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie)	<ul style="list-style-type: none"> Les traitements contre le VIH ont beaucoup évolué depuis 2011 (soit l'année de la publication de certains des GPC retenus) et les thrombopénies sévères chez les patients atteints du VIH sont normalement un problème distinct. Il serait difficile de justifier l'usage des IgIV pour traiter une thrombopénie non immune (vu la disponibilité d'une dizaine de traitements contre le VIH, de trois
<i>Thrombopénie associée au VIH – personnes RH+ : Aucune différence statistiquement</i>	Faible	<p>2 : Recommandé chez les personnes atteintes du VIH, réfractaires aux antiviraux, en</p>				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
significative concernant le taux de plaquettes (Ig anti-D)		présence d'une thrombopénie et de saignements importants 3 : Recommandé chez les personnes atteintes du VIH et qui ne répondent pas aux antiviraux, en présence d'une hémorragie intracrânienne associée à un taux de plaquettes < 80 x 10 ⁹ /l ou d'une hémorragie menaçant la vie et taux de plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l ou d'un risque de saignement significatif et un taux de plaquettes < 30 x 10 ⁹ /l 4 : Recommandé chez les personnes atteintes d'une thrombopénie immune associée au VHC ou au VIH et nécessitant un traitement [Neunert <i>et al.</i> , 2011]				traitements curatifs contre le VHC, et des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine pour faire augmenter le taux de plaquettes). • Proposition de se référer aux recommandations pour traiter la thrombopénie immune en cas de thrombopénie immune associée au VIH ou au VHC.
<i>Thrombopénie associée au VIH – personnes RH+</i> : Diminution statistiquement significative du nombre de jours moyen où le taux de plaquettes est adéquat (Ig anti-D)	Faible					
Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant						
Augmentation statistiquement significative du taux de réponse dans les 3 premiers jours jusqu'à 3 mois après le traitement (Aucun traitement)	Élevé (3 premiers jours) Modéré (1 mois) Faible (3 mois)	Recommandé 1 : Recommandé en présence d'un saignement potentiellement mortel ou lorsqu'une chirurgie est requise chez un enfant atteint de thrombopénie immune aiguë qui affiche un taux de plaquettes inférieur à 20 x 10 ⁹ /l 2 : Recommandé pour traiter une thrombopénie immune symptomatique modérée à sévère (saignements de	Thrombopénie assez fréquente chez l'enfant, causée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes plaquettaires. La forme aiguë de la thrombopénie immune est définie par des épisodes de thrombopénie qui se résolvent en quelques semaines	Oui	162 010 g d'IgIV pour traiter 713 personnes (57,3 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie) <i>Résultats concernant l'indication « cytopénies immunes – thrombopénie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • D'accord pour recommander l'usage des IgIV en présence d'un saignement potentiellement mortel. • D'accord pour recommander l'usage des IgIV avant une chirurgie, au besoin, comme dans le cas de la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte. • Remise en question de la pertinence de la notion de saignements cutanés ou des muqueuses (<i>wet purpura</i>), celle-ci relevant probablement plus d'information transmise d'une
Aucune différence significative 6 mois ou plus après le traitement (Aucun traitement)	Modéré					

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
Augmentation statistiquement significative du taux de réponse dans les 2 premiers jours après le traitement (Prednisone ou prednisolone)	Modéré	muqueuses manifestes ou hémorragie interne suspectée) 3 : Recommandé pour traiter les saignements potentiellement mortels chez un enfant qui affiche un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/l$ ou pour traiter des saignements modérés à sévères (cutanés ou de muqueuses) chez un enfant qui affiche un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$ 4 : Recommandé en traitement de 1 ^{re} intention lorsqu'un traitement est requis, surtout dans les cas où une augmentation du taux de plaquettes est souhaitée [Neunert <i>et al.</i> , 2011] 5 : Recommandé en présence de saignements sévères et peut être considéré en présence de saignements modérés ou d'un risque élevé de saignement (usage en combinaison avec des stéroïdes par IV et des transfusions de plaquettes en cas d'hémorragie intracrânienne ou d'autres saignements graves ou potentiellement mortels) [Provan <i>et al.</i> , 2010] 6 : Recommandé parmi les options de traitement de 1 ^{re} intention chez une personne qui affiche un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$ et qui présente un	ou en quelques mois (moins de 1 an).		<i>immune primaire</i> », sans distinction relative à la nature aiguë ou chronique ou à l'âge du patient	génération de spécialistes à la suivante que de la littérature scientifique. Par contre, la présence de pétéchies n'était certainement pas une indication de traitement par des IgIV. • Bien que les corticostéroïdes constituent le traitement de 1 ^{re} intention dans les cas de thrombopénie immune, la présence d'un saignement modéré ou sévère devrait justifier un traitement par des IgIV, en fonction du taux de plaquettes. Ainsi, les IgIV pourraient être utilisées en présence d'un saignement sévère et d'un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$, ou en présence d'un saignement modéré et d'un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$.
Aucune différence statistiquement significative 3 jours ou plus après le traitement (Prednisone ou prednisolone)	Modéré					
Augmentation statistiquement significative du taux de réponse dans les 2 premiers jours après le traitement (Méthyl-prednisolone)	Modéré					
Aucune différence statistiquement significative 3 jours ou plus après le traitement (Méthyl-prednisolone)	Modéré (3 à 4 jours) Élevé (1 semaine ou plus)					
Aucune différence statistiquement significative concernant le taux de réponse 3 jours ou plus après le traitement	Modéré					

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
(Ig anti-D)		saignement actif [Loggetto <i>et al.</i> , 2013]				
Thrombopénie immune chronique chez l'enfant						
Aucune différence significative concernant la réponse au traitement (Dexaméthasone)	Faible	Recommandé ou envisageable dans 3 GPC 1 : Peut être considéré 2 : Aucune recommandation, les preuves d'efficacité des IgIV étant limitées 3 : Recommandé : en cas de saignement potentiellement mortel en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/l$;	Thrombopénie causée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes plaquettaires. La forme chronique de la thrombopénie immune est définie par des épisodes de thrombopénie qui durent plus de 12 mois.	Oui	162 010 g d'IgIV pour traiter 713 personnes (57,3 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie) <i>Résultats concernant l'indication « cytopénies immunes – thrombopénie immune primaire », sans distinction relative à la nature aiguë ou chronique ou à l'âge du patient</i>	<ul style="list-style-type: none"> D'accord pour que l'usage des IgIV puisse être envisagé en option de traitement : <ul style="list-style-type: none"> pour contrôler les saignements modérés à sévères ou en présence de risque de saignement, lorsque le taux de plaquettes est inférieur à $30 \times 10^9/l$ et en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques avant une chirurgie, au besoin. Les personnes chez lesquelles le taux de plaquettes demeure inférieur à $10 \times 10^9/l$ doivent recevoir un traitement pour le faire augmenter, ce qui permet de réduire le risque de saignement (donc en prévention et non en réaction à un saignement), les IgIV étant plutôt utilisés en 2^e intention dans ce cas-ci (corticostéroïdes en 1^{re} intention). Chez l'enfant, la splénectomie n'est pas un traitement de 1^{re} intention au même titre que chez l'adulte en raison des risques d'infection (donc, en pratique, on attend généralement 1 an avant de considérer cette option). Pendant ce temps, il est impensable de traiter à aussi long terme par des corticostéroïdes un enfant en croissance. Les
Aucune différence significative concernant la réponse au traitement (Ig anti-D)	Faible	en cas de saignements modérés à sévères ou de risque de saignement chez un enfant dont le diagnostic date de plus de 12 mois, qui affiche un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$, et chez lequel une bonne réponse aux IgIV a été obtenue et en cas d'échec ou de contre-indication des autres traitements; en préparation pour une chirurgie pour obtenir un taux de plaquettes jugé sécuritaire dans les cas où une réponse positive à un traitement aux IgIV a déjà été obtenue 4 : Recommandé comme option de traitement en cas de chirurgie comportant un risque de saignement faible à élevé en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/l$ [De Mattia <i>et al.</i> , 2010]				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
						<p>patients ne sont pas tous Rh positifs, ce qui limite l'usage des Ig anti-D. Il reste donc uniquement les agonistes de la thrombopoïétine et les IgIV pour traiter ces personnes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • D'accord pour recommander l'usage des IgIV avant une chirurgie, au besoin. • D'accord pour ne pas recommander l'usage des IgIV chez les patients chez lesquels un précédent traitement par des IgIV a échoué.
Thrombopénie immune aiguë chez l'adulte						
<p>Aucune différence significative concernant le taux de réponse complète au traitement</p> <p>(Prednisone ou méthylprednisolone)</p>	Modéré	<p>Recommandé</p> <p>1 : Recommandé : dans les cas de thrombopénie aiguë sévère en présence d'un saignement actif ou de preuves cliniques d'un problème d'hémostase (par exemple, hémorragie d'une membrane muqueuse); dans les cas de thrombopénie sévères (taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$) réfractaires aux autres traitements ou dans lesquels les autres traitements sont contre-indiqués (sur recommandation d'un spécialiste)</p> <p>2 : Recommandé : dans les cas de thrombopénie immune symptomatique lorsque les stéroïdes sont contre-indiqués ou qu'une réponse plus rapide est préférable (saignement potentiellement mortel ou à un</p>	<p>Thrombopénie causée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes plaquettaires. La forme aiguë de la thrombopénie immune est définie par des épisodes de thrombopénie qui se résolvent en quelques semaines ou quelques mois (moins de 1 an). Elle est moins fréquente chez les adultes.</p>	Oui	<p>162 010 g d'IgIV pour traiter 713 personnes (57,3 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie)</p> <p><i>Résultats concernant l'indication « cytopénies immunes – thrombopénie immune primaire », sans distinction relative à la nature aiguë ou chronique ou à l'âge du patient</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les personnes qui affichent un taux de plaquettes inférieur à $10 \times 10^9/l$ doivent être traitées de façon préventive. Un traitement par la dexaméthasone pourrait être suffisant dans ce cas, mais une ouverture vers un traitement par des IgIV devrait être laissée aux cliniciens, même en l'absence d'un saignement, ce qui concorde avec ce qui est rapporté dans la littérature sur la thrombopénie hypoproliférative, qui appuie ce seuil. • En présence d'un saignement modéré à sévère, le seuil de taux de plaquettes sous lequel un traitement par des IgIV devrait être considéré n'est pas bien défini et serait de $10 \times 10^9/l$ à $50 \times 10^9/l$. D'accord que le seuil de $30 \times 10^9/l$ devrait être utilisé, étant donné que ce seuil est largement utilisé, selon ce qui est rapporté dans la littérature.
<p>Diminution statistiquement significative du temps moyen avant d'obtenir une réponse complète au traitement par un traitement combinant les IgIV et la prednisone</p> <p>(Traitement combinant la méthylprednisolone et la prednisone)</p>	Modéré					

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>endroit critique); avant une chirurgie mineure (si le taux de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^9/l$), avant une chirurgie majeure (si le taux de plaquettes est inférieur à $80 \times 10^9/l$) ou avant une chirurgie critique (si le taux de plaquettes est inférieur à $100 \times 10^9/l$) dans les cas réfractaires aux stéroïdes; dans les cas de thrombopénie immune symptomatique réfractaire aux stéroïdes, lorsque les autres traitements (splénectomie ou immunosuppression) sont jugés inappropriés (le but de l'intervention est de prévenir l'apparition de symptômes chez le patient en maintenant un taux de plaquettes supérieur à $30 \times 10^9/l$)</p> <p>3 : Recommandé : en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$ et de saignements (ou de risque de saignement) cliniquement significatifs ou de risque de saignement et en l'absence de réponse (ou en cas de contre-indication) à une corticothérapie d'au moins 14 jours à la dose usuelle; en présence d'un saignement potentiellement mortel (ou d'un risque de saignement potentiellement mortel) lorsque le taux de plaquettes est inférieur à $100 \times 10^9/l$ (hémorragie intracrânienne), inférieur à $50 \times 10^9/l$</p>				<ul style="list-style-type: none"> D'accord pour recommander l'usage des IgIV avant une chirurgie, au besoin.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérimentiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Compareteur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>(saignement potentiellement mortel) ou inférieur à $30 \times 10^9/l$ (risque de saignement potentiellement mortel), lorsqu'une réponse rapide est requise ou en cas d'échec d'une corticothérapie à la dose usuelle (ou en cas de contre-indication d'une corticothérapie)</p> <p>4 : Recommandé en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$, en combinaison avec des corticostéroïdes dans les cas où une augmentation du taux de plaquettes est requise (ou en traitement de 1^{re} intention en cas de contre-indication des corticostéroïdes) [Neunert <i>et al.</i>, 2011]</p> <p>5 : Peut être considéré dans les cas de saignement, de risque élevé de saignement ou dans les cas réfractaires à la prednisone ou de contre-indication à un traitement à une forte dose de stéroïdes; un traitement en combinaison avec des stéroïdes par IV à une forte dose devrait être utilisé en situation d'urgence lorsqu'une augmentation du taux de plaquettes est requise dans les 24 heures qui suivent [Provan <i>et al.</i>, 2010]</p> <p>6 : Recommandé seul ou en combinaison avec la prednisolone; peut être combiné à une transfusion de plaquettes, au besoin [CBO, 2011]</p>				

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		7 : Considérer l'administration des IgIV en concomitance avec des transfusions de plaquettes pour traiter les saignements sévères [Estcourt <i>et al.</i> , 2017] 8 : Recommandé parmi les options de traitement de 1 ^{re} intention en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$ et d'un saignement actif [Ozelo <i>et al.</i> , 2018]				
Thrombopénie immune chronique chez l'adulte						
Aucune différence statistiquement significative concernant le taux de réponse complète ou partielle au traitement (Ig anti-D)	Faible	Recommandé 1 : Recommandé, sous la direction d'un hématalogue, en combinaison avec d'autres traitements ou lorsque les autres traitements sont inefficaces ou contre-indiqués; dans les cas de thrombopénie sévères (taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$), réfractaires aux autres traitements ou lorsque les autres traitements sont contre-indiqués (sur recommandation d'un spécialiste). 2 : Recommandé avant une chirurgie mineure (si le taux de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^9/l$), une chirurgie majeure (si le taux de plaquettes est inférieur à $80 \times 10^9/l$) ou une chirurgie critique (si le taux de plaquettes est inférieur à $100 \times 10^9/l$) dans les cas réfractaires aux stéroïdes;	Thrombopénie causée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes plaquettaires. La forme chronique de la thrombopénie immune est définie par des épisodes de thrombopénie qui durent plus de 12 mois. Cette forme est plus courante chez l'adulte que chez l'enfant.	Oui	162 010 g d'IgIV pour traiter 713 personnes (57,3 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématalogie) <i>Résultats concernant l'indication « cytopénies immunes – thrombopénie immune primaire », sans distinction relative à la nature aiguë ou chronique ou à l'âge du patient</i>	<ul style="list-style-type: none"> • D'accord pour retenir le seuil de taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$ (plutôt que $20 \times 10^9/l$) pour concorder avec les recommandations sur la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte. • D'accord pour ne pas recommander l'usage des IgIV chez les personnes chez lesquelles le traitement par des IgIV a échoué. • D'accord pour que l'usage des IgIV puisse être envisagé en option de traitement : <ul style="list-style-type: none"> – en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $10 \times 10^9/l$; – pour contrôler les saignements modérés à sévères ou en présence de risque de saignement, lorsque le taux de plaquettes est inférieur à $30 \times 10^9/l$ et avec un échec, une contre-indication ou une intolérance aux autres options thérapeutiques.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>un traitement à long terme par des IgIV devrait être considéré dans des cas exceptionnels seulement, et les autres options de traitement ou d'autres approches (splénectomie, rituximab, agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine) devraient être considérées</p> <p>3 : Recommandé en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$ et de saignements cliniquement significatifs (ou de risque de saignement) et en l'absence de réponse (ou en cas de contre-indication) à une corticothérapie d'au moins 14 jours à la dose usuelle et à au moins 1 traitement de 2^e intention</p> <p>4 : Considérer l'administration des IgIV en concomitance avec des transfusions de plaquettes pour traiter un saignement sévères [Estcourt <i>et al.</i>, 2017]</p>				— avant une chirurgie, au besoin.
Thrombopénie immune durant la grossesse						
Aucune différence statistiquement significative concernant le taux de plaquettes chez la mère à la suite de l'accouchement (Corticostéroïdes)	Modéré	<p>Recommandé</p> <p>1 : Recommandé chez la femme enceinte atteinte de thrombopénie immune lors de la préparation à l'accouchement</p> <p>2 : Recommandé dans les cas qui ne répondent pas aux stéroïdes ou dans lesquels les stéroïdes sont contre-indiqués</p>	Thrombopénie survenant chez la femme enceinte, causée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes plaquettaires	Oui	<p>20 g d'IgIV pour traiter 1 patiente (0,0 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie)</p> <p><i>Résultats concernant l'indication</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Seuil du taux de plaquettes à utiliser en présence d'un saignement remis en question (différent d'un GPC à un autre). Le seuil normalement reconnu, en présence d'un saignement potentiellement mortel, est de $50 \times 10^9/l$; par contre, aucun seuil n'a été précisé en présence d'un saignement potentiellement mortel dans les autres recommandations.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>ou induisent des effets indésirables importants; peut être considéré avant un accouchement pour permettre une augmentation rapide du taux de plaquettes et permettre une anesthésie épidurale (taux de plaquettes > 75 x 10⁹/l) ou une césarienne (taux de plaquettes > 50 x 10⁹/l)</p> <p>3 : Recommandé en présence d'un risque d'hémorragie associé à un taux de plaquettes de 30 x 10⁹/l, ou d'une hémorragie menaçant la vie de la personne, associée à un taux de plaquettes de 80 x 10⁹/l, ou en prévision d'un accouchement lorsque le taux de plaquettes est de 100 x 10⁹/l</p> <p>4 : Recommandé dans les cas qui nécessitent un traitement [Neunert <i>et al.</i>, 2011]</p> <p>5 : Recommandé dans les cas où un traitement par des corticostéroïdes est inefficace ou dans les cas qui nécessitent une augmentation rapide du taux de plaquettes [Provan <i>et al.</i>, 2010]</p>			« <i>Nouveau-né/mère PTI</i> »	<ul style="list-style-type: none"> • D'accord pour ne pas indiquer de seuil précis du taux de plaquettes en présence d'un saignement potentiellement mortel. • D'accord pour recommander l'usage des IgIV : <ul style="list-style-type: none"> - en présence d'un saignement potentiellement mortel; - lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 30 x 10⁹/l; - en préparation à l'accouchement pour atteindre un taux de plaquettes d'au moins 50 x 10⁹/l.
Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale						
Aucune conclusion ne peut être tirée, vu le manque de données probantes.	Insuffisant	<p>Recommandé</p> <p>1 : Recommandé dans les cas de suspicion clinique de thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale, soit 1 des 3 cas suivants : en présence d'un antécédent de mort fœtale inexplicée lors d'une grossesse précédente ou</p>	Thrombopénie généralement sévère causée par la destruction des plaquettes du fœtus ou du nouveau-né par des anticorps maternels dirigés contre des antigènes	Non	<p><i>Résultats concernant l'indication « Thrombopénie néonatale allo-immune » :</i></p> <p>2 790 g d'IgIV pour traiter 8 personnes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • D'accord pour retenir les recommandations du GPC de Lieberman 2019. • La présence d'anticorps anti-plaquettes chez la mère est un critère très important pour amorcer un traitement par des IgIV.

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>d'anticorps maternels anti-plaquettes (ex : anti-HPA-1a et anti-HPA-5b); dans les cas de thrombopénie ou d'hémorragie spontanée chez le fœtus; dans les cas de thrombopénie avec ou sans hémorragie chez le nouveau-né</p> <p>2 : Recommandé chez le fœtus en présence d'une thrombopénie ou d'une hémorragie spontanée; chez le nouveau-né, en présence d'une thrombopénie avec ou sans hémorragie; et chez la femme enceinte qui a un antécédent de mort inexplicquée du fœtus lors d'une précédente grossesse et en présence d'alloanticorps antiplaquettes, qui sont connus pour causer cette maladie (HPA-1 et HPA-5b)</p> <p>3 : Recommandé : dans les cas de thrombopénie ou d'hémorragie spontanée chez le fœtus, d'antécédent de mort inexplicquée du nouveau-né ou de thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale lors d'une grossesse précédente en présence d'alloanticorps spécifiques des plaquettes chez la mère; en présence d'une thrombopénie néonatale (taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$) chez un nouveau-né dont la thrombopénie allo-immune néonatale est confirmée (ou fortement suspectée) ou chez un</p>	<p>plaquettaires hérités du père et absents chez la mère. Les symptômes sont généralement bénins (apparition de pétéchies ou de lésions cutanées); toutefois, une hémorragie intracrânienne peut survenir dans les cas graves, ce qui peut entraîner la mort ou une invalidité de longue durée.</p>		<p>(1,0 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en hématologie)</p> <p>et</p> <p><i>Résultats concernant l'indication « Allo-immunisation maternelle » :</i> 15 g d'IgIV pour traiter 3 personnes (0,0 % du nombre total de grammes d'IgIV administrées en immunologie)</p>	

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels			
Énoncé de preuve d'efficacité (Comparateur)	Niveau de preuve	Recommandations des GPC 1 : Canada 2 : Royaume-Uni 3 : Australie	Caractéristiques principales de la maladie	Homologué Santé Canada	Données médico-administratives (2016-2017)	Commentaires des membres du comité consultatif
		<p>nouveau-né dont la mère présente une thrombopénie immune</p> <p>4 : À considérer dans les cas de thrombopénie allo-immune néonatale réfractaires à la transfusion de plaquettes HPA-1a/5b négatif (ou lorsque des plaquettes contenant l'antigène approprié ne sont pas disponibles) [New <i>et al.</i>, 2016]</p> <p>5 : Recommandé dès la 12^e à la 16^e semaine de grossesse dans les cas d'incompatibilité fœto-maternelle en présence d'un antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale ou néonatale associée à une thrombopénie allo-immune; peut être considéré dès la 20^e à la 22^e semaine de grossesse dans les autres cas de grossesse où la mère a un antécédent de thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale (mais sans hémorragie intracrânienne); chez le nouveau-né, des transfusions de plaquettes devraient être utilisées lorsqu'il est nécessaire de faire augmenter le taux de plaquettes (en présence de saignements potentiellement mortels ou d'un taux de plaquettes < 30 x 10⁹/l). L'usage des IgIV ne devrait être considéré que lorsque des plaquettes (sélectionnées ou non par typage HPA) ne sont pas disponibles) [Lieberman <i>et al.</i>, 2019].</p>				

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 hématologie portent presque exclusivement sur les IgIV. Les résultats des revues systématiques permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé modéré ou élevé, que le traitement par des IgIV est efficace dans 4 des 25 indications hématologiques à l'étude, soit la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique, la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant et la thrombopénie immune chez l'adulte [INESSS, 2019]. Les IgIV sont homologuées par Santé Canada dans ces 4 indications et l'usage des IgIV est recommandé, dans tous les GPC retenus, pour traiter les pathologies couvertes par ces indications.

Les résultats des revues systématiques indiquent, avec un niveau de preuve jugé faible, qu'un traitement par des IgIV est efficace dans 5 des 25 indications hématologiques à l'étude [INESSS, 2019]. Les recommandations des GPC et les données expérientielles sur ces indications concordent et permettent de conclure que l'usage des IgIV en première intention est recommandé dans 1 indication, soit la thrombopénie immune aiguë durant la grossesse, et en deuxième intention, dans 3 indications, soit la thrombopénie immune chronique chez l'enfant, la thrombopénie immune chronique chez l'adulte et la thrombopénie immune induite par une infection (VIH, VHC). En ce qui concerne la présence d'inhibiteurs de facteurs de la coagulation (syndrome de von Willebrand acquis à la suite d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée), les données expérientielles indiquent de ne pas formuler de recommandation et de ne pas intégrer cette indication dans le GUO, compte tenu de la très grande rareté des cas de syndrome de von Willebrand acquis.

Les résultats des revues systématiques montrent, avec un niveau de preuve jugé faible ou modéré, qu'il n'y a aucune différence significative d'efficacité, entre un traitement par des IgIV en combinaison avec un traitement dont l'efficacité est reconnue et ce dernier utilisé seul, et ce, dans 7 indications [INESSS, 2019]. Les recommandations des GPC et les données expérientielles sur ces indications concordent et permettent de conclure que l'usage des IgIV en deuxième intention est recommandé dans 3 indications, soit la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, l'anémie hémolytique auto-immune et le syndrome d'Evans, mais n'est pas recommandé dans 4 indications, soit l'anémie aplasique, le syndrome hémophagocytaire, le syndrome hémolytique et urémique et le purpura thrombotique thrombocytopénique. Toutefois, selon les données expérientielles, l'usage des IgIV pourrait être considéré dans les cas secondaires de syndrome hémophagocytaire et en présence d'anti-facteur H dans les cas de syndrome hémolytique et urémique.

Enfin, les résultats des revues systématiques montrent que le niveau de preuve est insuffisant pour tirer des conclusions sur l'efficacité des IgIV dans 9 des 25 indications hématologiques étudiées [INESSS, 2019]. Ce constat s'explique notamment par le fait

que la plupart de ces indications sont très rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'ECRA dont le nombre de participants est suffisant ou, le cas échéant, par l'hétérogénéité des résultats issus d'études de petite taille. Toutefois, l'analyse de l'ensemble des données disponibles permet une lecture différenciée.

- Concernant 1 indication, soit la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale, la triangulation des données scientifiques, des recommandations de bonne pratique clinique et des données expérientielles fournies par les experts montre un effet clinique bénéfique d'un traitement par des IgIV en première intention, compte tenu de la gravité de la maladie et du peu d'options de traitement disponibles dans cette situation.
- Concernant 4 indications, soit la neutropénie auto-immune, le purpura post-transfusionnel, le syndrome hyper hémolytique et le syndrome catastrophique des antiphospholipides, seules les recommandations de bonne pratique clinique et les données expérientielles fournies par les experts permettent d'envisager l'usage des IgIV en traitement de deuxième intention, étant donné que le mécanisme immunitaire sous-jacent s'apparente à l'une des indications dans lesquelles l'usage des IgIV est recommandé.
- Concernant 3 indications, soit l'aplasie érythrocytaire, la réaction transfusionnelle hémolytique et la thrombopénie induite par l'héparine, les données expérientielles et l'absence d'un mécanisme immunitaire sous-jacent clair indiquent de ne pas recommander l'usage des IgIV. Toutefois, selon ce qu'indiquent les données expérientielles, l'usage des IgIV pourrait être considéré dans les cas d'aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19 en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.
- Concernant 1 indication, soit l'hémophilie acquise, les patients devraient être orientés vers un des centres québécois spécialisés dans le traitement des personnes atteintes d'hémophilie ou qui présentent des inhibiteurs de facteurs de la coagulation (centres des inhibiteurs), où les spécialistes possèdent le savoir et les compétences nécessaires pour juger de la pertinence d'un traitement par des IgIV.

Les données scientifiques sur l'innocuité indiquent que la majorité des réactions transfusionnelles qui surviennent après l'administration d'IgIV sont non graves. 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 permettent de conclure, avec un niveau de preuve jugé faible à modéré, que leur usage est efficace dans 2 indications, soit l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique [INESSS, 2019]. Toutefois, la dose optimale d'IgSC à utiliser, lorsqu'un traitement par des IgIV est changé pour un traitement par des IgSC, n'est pas complètement déterminée.

Après triangulation, les données scientifiques, de bonne pratique clinique et expérientielles concordent et permettent de recommander une dose d'IgIV de 1 g/kg de poids corporel à 2 g/kg de poids corporel, administrée pendant une période de 2 à 5 jours dans les traitements immunomodulateurs, et une dose de 0,4 g/kg à 0,6 g/kg, 1 fois par mois dans les traitements de substitution. Les membres du comité consultatif soulignent toutefois l'importance d'individualiser ces traitements en utilisant la dose la plus faible qui permet d'obtenir la réponse clinique souhaitée et, dans les traitements à plus long terme, en réévaluant ces doses au cours du traitement, en fonction de la réponse clinique.

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 hématologiques dans lesquelles l'administration des IgIV est appropriée. Toutefois, comme il a été souligné précédemment, le niveau de preuve associé actuellement aux données probantes sur l'efficacité des IgIV dans la plupart des indications, jugé faible ou insuffisant, ne permet pas conclure sur celle-ci. Ainsi, les résultats de futurs ECRA multicentriques pourraient entraîner la modification des recommandations d'usage des IgIV dans plusieurs indications.

Les données scientifiques soutenant l'administration des IgSC dans des indications hématologiques sont associées à un niveau de preuve jugé faible à modéré et elles portent uniquement sur 2 indications, soit l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique. De nouveaux ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité des IgSC par rapport à celles des IgIV permettraient de tirer des conclusions associées à un niveau de preuve plus élevé. L'administration des IgSC pourrait, dans certains cas, apporter une amélioration de la qualité de vie des personnes, notamment lorsque les traitements par perfusion nécessitent des déplacements fréquents et de longue durée.

Forces et limites de l'évaluation

Une des forces principales de ce rapport est qu'il repose sur une méthode rigoureuse et transparente ainsi que sur des sources de données nombreuses et diversifiées. Les données scientifiques comprennent un total de 25 revues systématiques, élaborées à partir d'une recherche exhaustive de la littérature scientifique, d'une évaluation de la qualité de chaque document retenu ainsi que d'une synthèse et d'une analyse critique des résultats observés. À ces données 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 des données scientifiques disponibles pour évaluer l'efficacité des IgIV dans la majorité des indications étudiées. En effet, leur efficacité dans 20 des 25 indications analysées est associée à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant à partir des études primaires publiées. Concernant une

bonne proportion des indications dans lesquelles leur efficacité est associée un niveau de preuve faible, seules des études de cohortes rétrospectives isolées et réalisées sur de faibles effectifs étaient disponibles, 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 dans lesquelles l'efficacité des IgIV est associée à un niveau de preuve faible, 1 à 2 ECRA rapportent des données sur le sujet, mais leur qualité méthodologique est généralement faible et ils comportent un risque de biais important. Concernant les indications dans lesquelles l'efficacité des IgIV est associée à un niveau de preuve insuffisant, aucune étude primaire n'était généralement disponible pour évaluer l'efficacité des IgIV. Concernant ces 20 indications, dans lesquelles l'efficacité des IgIV est associée à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant, les recommandations des GPC et l'avis des experts ont constitué une source de données qui a eu un poids plus important que pour les autres indications dans l'élaboration des recommandations.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Les recommandations cliniques de l'INESSS sur l'usage optimal des IgIV en hématologie 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 (hématologie, oncologie, pédiatrie et sciences infirmières). 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, afin d'être reprises dans un GUO destiné aux hématologues, aux hématologues pédiatres et aux autres spécialistes qui prescrivent ou administrent des traitements par des IgIV dans des indications hématologiques. L'argumentaire scientifique, contextuel et expérientiel qui a conduit aux recommandations cliniques est présenté dans le tableau 3, dans la section qui porte sur les résultats.

Indications pour lesquelles les IgIV sont recommandées et conditions d'usage
<p>Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (en prévention des infections)</p> <ul style="list-style-type: none">• L'usage des IgIV est recommandé chez les personnes sous traitement avec des stéroïdes pour une maladie du greffon contre l'hôte chronique (ou aiguë qui se chronicise).• L'usage des IgIV est recommandé dans les cas de greffe haplo-identique ou effectuée à partir de sang de cordon.• L'usage des IgIV est recommandé chez les personnes avec des infections récurrentes sévères.
<p>Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique (y compris la leucémie lymphoïde chronique, le myélome multiple et le lymphome non hodgkinien)</p> <ul style="list-style-type: none">• L'usage des IgIV est recommandé en présence d'un niveau d'IgG inférieur à 4 g/l et d'un antécédent d'infection sévère ou d'infections récidivantes depuis le diagnostic de la pathologie. <p><i>Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent être envisagées en option de traitement chez une personne atteinte d'un déficit immunitaire humoral secondaire confirmé par une absence de réponse vaccinale.</i></p>
<p>Thrombopénie immune aiguë</p> <ul style="list-style-type: none">• L'usage des IgIV est recommandé en présence d'un saignement potentiellement mortel.• L'usage des IgIV est recommandé en présence d'un saignement modéré à sévère si le taux de plaquettes est inférieur à $30 \times 10^9/l$.• L'usage des IgIV est recommandé en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $10 \times 10^9/l$ en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes.• L'usage des IgIV est recommandé avant une chirurgie, au besoin.• L'usage des IgIV est recommandé en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes.

Thrombopénie immune durant la grossesse

- L'usage des IgIV est recommandé en présence d'un saignement potentiellement mortel.
- L'usage des IgIV est recommandé en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$.
- L'usage des IgIV est recommandé en préparation à l'accouchement pour atteindre un taux de plaquettes d'au moins $50 \times 10^9/l$.

Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale

- L'usage des IgIV est recommandé dès la 12^e à la 16^e semaine de grossesse dans les cas d'incompatibilité fœto-maternelle, en présence d'un antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale ou néonatale associée à une thrombopénie allo-immune*.
- L'usage des IgIV est recommandé dès la 20^e à la 22^e semaine de grossesse dans les cas d'incompatibilité fœto-maternelle, en présence d'un antécédent de thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale* sans hémorragie intracrânienne.
- L'usage des IgIV est recommandé chez le nouveau-né, en présence d'un saignement potentiellement mortel ou d'un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$, lorsqu'une transfusion de plaquettes (sélectionnées ou non pour l'antigène de plaquettes humaines [HPA]) n'est pas possible.

* *Présence d'allo-anticorps maternels anti-plaquettaires qui sont connus ou suspectés pour causer une thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale (généralement anti-HPA-1a ou anti-HPA-5b)*

Indications pour lesquelles les IgIV sont envisageables en option de traitement et conditions d'usage

Anémie hémolytique auto-immune

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.

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

Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en combinaison avec la photothérapie lorsque la pathologie est causée par une incompatibilité Rh, et que le niveau de bilirubine sérique augmente à une cadence supérieure à $8,5 \mu\text{mol/l/h}$.
- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement dans les cas sévères de maladie hémolytique du fœtus, lorsque des anticorps maternels dirigés contre le fœtus sont détectés, en présence d'un risque élevé d'*hydrops fetalis* ou de mort prématurée.
- Les données sont insuffisantes dans les cas de maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus causée par une incompatibilité ABO. Il faut toutefois noter qu'il y a un risque accru d'hémolyse car toutes les préparations d'IgIV contiennent des anti-A et des anti-B.

Neutropénie auto-immune

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.

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

Purpura post-transfusionnel

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en présence d'un saignement modéré à sévère.

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

Syndrome hyper hémolytique

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement, en combinaison avec des stéroïdes, en présence d'une réaction hémolytique sévère (chute de l'hémoglobine à un niveau inférieur au niveau prétransfusionnel).

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

Syndrome catastrophique des antiphospholipides

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement lorsqu'une thrombose rapide touche au moins deux organes et que le diagnostic de syndrome catastrophique des antiphospholipides repose sur des résultats de laboratoire, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.

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

Syndrome d'Evans

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement dans les mêmes conditions d'usage que celles qui s'appliquent à la thrombopénie immune ou à l'anémie hémolytique auto-immune, en fonction du tableau clinique de la personne.

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

Thrombopénie immune chronique

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement en présence d'un taux de plaquettes est inférieur à $10 \times 10^9/l$.
- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement pour contrôler les saignements modérés à sévères ou en présence d'un risque de saignement lorsque le taux de plaquettes est inférieur à $30 \times 10^9/l$, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques
- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement avant une chirurgie, au besoin.
- L'usage des IgIV n'est pas recommandé chez une personne qui a déjà eu des échecs à un traitement par IgIV.

Thrombopénie immune induite par une infection (VIH, VHC)

- L'usage des IgIV est envisageable en option de traitement dans les mêmes conditions d'usage que celles qui s'appliquent à la thrombopénie immune aiguë ou chronique, selon le cas.

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

- Anémie aplasique
- Aplasie érythrocytaire pure
- Purpura thrombotique thrombocytopénique
- Réaction transfusionnelle hémolytique (sans hyper hémolyse)
- Syndrome hémolytique et urémique

Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent toutefois être considérées en présence d'anticorps anti-facteur H en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.

- Syndrome hémophagocytaire secondaire

Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent toutefois être considérées en présence d'un facteur précipitant.

- Thrombopénie induite par l'héparine

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

- Aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19

Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent être considérées en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.

- Hémophilie acquise

S'adresser à un centre des inhibiteurs.

Amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV

- Avant l'amorce d'un traitement par IgIV :
 - 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;
 - le groupe sanguin de la personne à traiter devrait être déterminé, s'il n'est pas déjà présent dans son dossier.
- Après l'amorce du traitement, pour les personnes requérant un traitement d'entretien par IgIV :

- 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 par l'état clinique de la personne traitée :
 - traitement immunomodulateur¹ : une évaluation devrait être réalisée au moins tous les 3 mois;
 - traitement de substitution² : 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;
 - chez la femme enceinte : une évaluation devrait être réalisée lors des suivis usuels de la grossesse.
- Si aucun bénéfice n'est observé concernant l'état clinique de la personne traitée lors de la réévaluation médicale, le traitement devrait être arrêté, et un autre traitement envisagé.

¹ Traitement par des IgIV administré dans les cas de maladie auto-immune ou allo-immune.

² Traitement par des IgIV administré pour la prévention des infections dans les cas d'allogreffe ou d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique.

Dose et fréquence d'administration des IgIV

- L'utilisation du poids idéal devrait être envisagée pour calculer les doses d'IgIV à administrer chez un adulte cliniquement obèse.
- Dans un traitement immunomodulateur, la dose recommandée est de 1 g/kg à 2 g/kg (dose totale) répartie sur 2 à 5 jours chez l'adulte, de 1 g/kg en dose unique chez l'enfant et de 1 g/kg en dose unique (dose maximale : 60 g) administrée 1 à 2 fois par semaine chez la femme enceinte. La dose peut être ajustée à la baisse en fonction de la situation et de la réponse clinique individuelle.
- Dans un traitement de substitution, la dose recommandée est de 0,4 g/kg à 0,6 g/kg, 1 fois par mois. La dose peut être ajustée à la baisse en fonction de la situation et de la réponse clinique individuelle.

Réactions transfusionnelles liées aux IgIV

- Les réactions transfusionnelles le plus fréquemment observées à la suite de l'administration d'IgIV, lesquelles sont généralement non graves sont les suivantes : céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, éruption cutanée, réaction allergique mineure, 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 allergique majeure, évènement 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 ou du type d'IgIV administrées) 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 des IgIV

- L'hémolyse associée à l'administration d'IgIV est plus fréquente chez les personnes des groupes sanguins A, B ou AB, qui reçoivent une dose totale élevée d'IgIV (≥ 2 g/kg). Il est recommandé de surveiller les signes et 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

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

Usage d'Ig par voie sous-cutanée (IgSC)

- Concernant les indications hématologiques, seul l'usage des IgSC pour traiter un déficit immunitaire secondaire est homologué par Santé Canada.
- Les IgSC peuvent être considérées en remplacement des IgIV chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans ce cas, la dose mensuelle d'Ig administrée par voie sous-cutanée devra être répartie plus fréquemment que si elle avait été administrée par voie intraveineuse, soit toutes les 1 à 2 semaines, en fonction du produit utilisé.
- L'opportunité de prescrire des IgSC en remplacement des IgIV doit tenir compte de la situation clinique de la personne traitée 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.

CONCLUSION

Le présent projet avait pour objectif de formuler des recommandations sur l'usage optimal, au Québec, des IgIV dans 25 indications hématologiques, 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 25 indications hématologiques ont été évaluées. Considérant que les données disponibles concernent presque exclusivement les IgIV et que l'administration des IgSC en hématologie ne concerne que 2 indications sur les 25 à l'étude, l'INESSS a élaboré un GUO qui porte spécifiquement sur les IgIV.

Seules des données probantes sur l'efficacité des IgIV dans une minorité d'indications étaient disponibles. Selon ce qu'indiquent les données scientifiques repérées, l'efficacité des IgIV dans la majorité des indications, soit 20 sur 25, est associée à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant. Ces constats s'expliquent, notamment, par le fait que ces indications sont rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'ECRA qui porte sur un nombre suffisant de patients. Ainsi, les recommandations des GPC et l'avis des experts du comité consultatif sur ces 20 indications ont eu un poids plus important que pour les autres indications 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 en traitement de première intention dans les 6 indications suivantes (dont 5 où cet usage est homologué par Santé Canada) : l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique, la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant, la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte, la thrombopénie immune durant la grossesse et la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale.
- 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 10 indications suivantes : l'anémie hémolytique auto-immune, la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, la neutropénie auto-immune, le purpura post-transfusionnel, le syndrome hyper hémolytique, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, le syndrome d'Evans, la thrombopénie immune chronique chez l'enfant, la thrombopénie immune chronique chez l'adulte et la thrombopénie immune induite par une infection (VIH, VHC).
- L'INESSS ne recommande pas l'usage des IgIV dans les 7 indications suivantes : l'anémie aplasique, l'aplasie érythrocytaire pure, le purpura thrombotique thrombocytopénique, la réaction transfusionnelle hémolytique, le syndrome

hémolytique et urémique, le syndrome hémophagocytaire et la thrombopénie induite par l'héparine.

- En raison de l'insuffisance des données sur l'aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19 et sur l'hémophilie acquise, l'INESSS n'a pas été en mesure de formuler de recommandation sur ces indications, mais suggère des échanges entre médecins experts en vue d'obtenir un consensus au regard de la prescription d'IgIV, au cas par cas, dans ces indications.
- L'usage des IgIV peut être associé à des réactions transfusionnelles habituellement non graves. Des réactions transfusionnelles graves, lesquelles sont rares, ont toutefois été rapportées.
- Concernant les IgSC, les données scientifiques soutenant leur usage dans des indications hématologiques sont associées à un niveau de preuve global jugé faible à modéré, et elles concernent uniquement l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique.

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

À cette fin, le comité devra notamment :

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

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

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
Qualité méthodologique des études <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.	Qualité très élevée ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais OU

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
<ul style="list-style-type: none"> • Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. • La précision (taille optimale de l'échantillon et puissance statistique) 	<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. • La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures 	<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 relativement à la question clinique. <p>Cohérence faible</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Les études sont incohérentes <p>Sans objet (1 seule étude)</p>
<p>Impact clinique ou organisationnel</p>	<p>Impact très élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ L'impact clinique des résultats est très grand

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
<ul style="list-style-type: none"> • L'importance clinique/organisationnelle/ sociale de l'effet. • L'atteinte des objectifs d'intervention. 	<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 (comparateur)	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
Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques					
<i>Allogreffe</i> : Aucune différence significative du taux de patients avec un niveau d'IgG supérieur à 4 g/l ainsi que du nombre moyen d'infections cliniques (IgIV)	Faible	1- Devraient être considérées comme option de traitement alternative aux IgIV dans les cas d'immunodéficience primaire et secondaire. Lorsqu'approprié, les IgSC pourraient aussi être considérées pour d'autres patients recevant un traitement à long terme 2- Les prescripteurs devraient considérer, lorsque cela est cliniquement approprié, les avantages comparatifs de l'administration intraveineuse ou sous-cutanée 3- Les IgSC sont une option de traitement alternative aux IgIV convenable pour cette indication	Oui (déficit immunitaire secondaire qui nécessite un traitement de substitution par Ig)	<i>Non disponible</i>	<ul style="list-style-type: none"> En accord avec l'utilisation des IgSC dans les cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Contrairement aux cas d'immunodéficience primaire, les IgSC ne sont pas utilisées comme traitement initial dans les cas d'immunodéficience secondaire, mais sont plutôt utilisées à la suite d'un traitement initial par des IgIV (puisque'il y a toujours un espoir que le traitement ne soit que temporaire, et l'administration des IgSC requiert un apprentissage de la part du patient).
Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique					
Diminution statistiquement significative du nombre moyen d'infections, d'infections graves, de jours d'hospitalisation pour une infection ou de jours de	Modéré	1- Devraient être considérées comme option de traitement alternative aux IgIV dans les cas d'immunodéficience primaire et secondaire. Lorsqu'approprié, les IgSC pourraient aussi être considérées pour d'autres patients recevant un traitement à long terme 2- Les prescripteurs devraient considérer, lorsque cela est cliniquement approprié, les	Oui (déficit immunitaire secondaire qui nécessite un traitement de substitution par Ig)	<i>Non disponible</i>	<ul style="list-style-type: none"> En accord avec l'utilisation des IgSC dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique. Contrairement aux cas d'immunodéficience primaire, les IgSC ne sont pas utilisées comme traitement initial dans les cas d'immunodéficience secondaire, mais sont plutôt utilisées à la suite d'un traitement initial par des IgIV (puisque'il y a toujours un espoir que le

Données scientifiques et de bonne pratique clinique			Données contextuelles et savoirs expérientiels		
Énoncé de preuve d'efficacité (comparateur)	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
traitement par antibiotique (aucun traitement)		avantages comparatifs de l'administration intraveineuse ou sous-cutanée 3- Les IgSC sont une option de traitement alternative aux IgIV convenable pour cette indication			traitement ne soit que temporaire, et l'administration des IgSC requiert un apprentissage de la part du patient).
Diminution statistiquement significative de l'incidence d'infections sérieuses dues à des bactéries (IgIV)	Faible				

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

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
Amorce d'un traitement par IgIV		
<p>1- Une évaluation par un spécialiste approprié familier avec l'usage des IgIV devrait être effectuée, lorsque c'est possible, avant l'amorce d'un traitement par IgIV. L'usage des IgIV pour un état chronique devrait être effectué principalement par un spécialiste ou en partenariat avec ce spécialiste.</p> <p>2- Diagnostic par un hématologue requis pour le syndrome hémophagocytaire</p> <p>3- Diagnostic par un immunologue, un hématologue, un oncologue, un pédiatre ou un médecin généraliste requis, en fonction de l'indication, pour 17 des 25 indications hématologiques retenues (hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou post-greffe de cellules souches hématopoïétiques, thrombopénie immune, anémie hémolytique auto-immune, purpura post-transfusionnel, neutropénie auto-immune, hémophilie acquise et inhibiteurs de facteurs de coagulation, syndrome catastrophique des antiphospholipides, maladie hémolytique du fœtus, syndrome hyper hémolytique, aplasie érythrocytaire)</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • De plus, étant donné la présence d'anticorps anti-A et anti-B dans les préparations d'immunoglobulines humaines, il serait pertinent d'ajouter que le groupe sanguin de la personne à traiter devrait être déterminé, s'il n'est pas déjà présent dans son dossier, pour mieux évaluer le risque d'hémolyse.
Dose et fréquence d'administration des IgIV		
<p>Traitement immunomodulateur :</p> <p>1- 1 à 2 g/kg, répartis sur 2 à 5 jours (1 g/kg/semaine chez la femme enceinte ; dose unique de 1 g/kg chez les nouveau-nés, plus d'une dose si la thrombopénie persiste)</p>	<p>Privigen®, Panzyga – 1,0 g/kg administré pendant 2 journées consécutives</p> <p>Gammagard liquid – 0,8 à 1,0 g/kg, administré le jour 1 avec une répétition possible dans les 3 jours suivants, ou de 0,4 g/kg/jour, pendant 2 à 5 jours</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dans la majorité des pathologies nécessitant un traitement immunomodulateur, la dose d'IgIV administrée sera de 1 à 2 g/kg répartis sur 2 à 5 jours. Pour la thrombopénie immune, c'est vraiment la dose de 2 g/kg qui a été utilisée dans les essais cliniques et qui est recommandée. C'est toutefois moins clair pour les autres

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>2- Généralement jusqu'à 2 g/kg, répartis sur 2 à 5 jours (1 g/kg/semaine chez la femme enceinte ; dose unique de 1 g/kg chez les nouveau-nés, plus d'une dose si la thrombopénie persiste). Pour la maladie hémolytique du nouveau-né, 0,5 g/kg sur une période de 4 heures.</p> <p>3- Généralement 0,8 à 2 g/kg, en dose unique ou divisée sur 2 à 5 jours (1 g/kg/semaine [jusqu'à un poids maternel maximal de 100 kg] ou 0,4 à 2,0 g/kg renouvelé toutes les 4 à 6 semaines, selon l'indication, chez la femme enceinte ; dose unique de 1 g/kg chez les nouveau-nés, plus d'une dose si la thrombopénie persiste). Dose de 2 g/kg répartie sur 1 à 5 jours et renouvelée toutes les semaines pendant 4 semaines pour la neutropénie auto-immune. D'autres doses, souvent similaires, sont recommandées pour l'hémophilie acquise, les inhibiteurs de facteurs de la coagulation et le syndrome de von Willebrand acquis.</p>	<p>Gamunex®, IGIVnex – 2,0 g/kg répartis sur 2 à 5 jours</p>	<p>indications pour lesquelles les doses utilisées dans les études, le cas échéant, ont été inspirées des études en thrombopénie immune et varient autour de 2 g/kg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En accord avec la dose de 1 à 2 g/kg répartis sur 2 à 5 jours. • En accord avec une dose unique de 1 g/kg d'IgIV chez l'enfant et la femme enceinte (mais traitement administré une fois par semaine chez la femme enceinte, avec un maximum de 60 g par dose puisque le traitement est plus difficile à tolérer au-delà de cette dose). Aussi, certaines femmes enceintes peuvent recevoir un traitement jusqu'à 2 fois par semaine, en présence d'un antécédent d'hypertension intracrânienne. • Ces doses concordent avec les doses généralement recommandées dans les GPC de Colombie-Britannique et d'Ontario [BC PBCO, 2018; RRoCS, 2018], sur lesquels reposent les doses retenues par le CCNMT pour les ordonnances d'IgIV (ces GPC n'ont pu être retenues dans la RS de l'INESSS puisque leur qualité méthodologique n'a pu être évaluée en raison d'un manque d'information). • La dose peut être ajustée à la baisse en fonction des circonstances et de la réponse clinique individuelle. • Il n'y a pas de dose d'entretien avec le traitement immunomodulateur (le traitement préventif au cours de la grossesse pour la thrombopénie allo-immune foetale, bien que plus long, demeure un traitement en phase aiguë et ne cadre pas non plus avec la notion de dose d'entretien).
<p>Traitement de substitution :</p> <p>1- 0,4 à 0,6 g/kg/mois, ajusté pour obtenir un creux d'IgG sérique qui correspond au moins à la limite inférieure de l'intervalle de référence spécifique à l'âge du patient, ou tel que requis pour atteindre l'effet clinique souhaité. Une dose additionnelle de 0,4 g/kg peut être donnée durant le 1^{er} mois de traitement si les niveaux sériques d'IgG sont fortement réduits. Une réduction de la dose (ou une augmentation de l'intervalle entre les traitements) devrait être envisagée dès que l'état de santé du patient est stabilisé, jusqu'à l'obtention de la plus faible dose nécessaire à l'atteinte de l'effet clinique souhaité.</p>	<p>Privigen, Panzyga – 0,2 à 0,8 g/kg, administrée toutes les 3 ou 4 semaines avec une concentration sérique minimale cible d'IgG proposée à au moins 5 g/l.</p> <p>Gammagard liquid – 0,2 à 0,4 g/kg, administrée toutes les 3 ou 4 semaines pour obtenir une concentration sérique minimale cible d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l.</p> <p>Gamunex®, IGIVnex – 0,5 g/kg, avec une administration 7 et 2 jours avant la greffe, puis une fois par semaine jusqu'à 90 jours après la greffe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les taux d'IgG visés reposent sur des études pharmacoéconomiques et aucune étude d'efficacité ne vient appuyer formellement ces taux. • Dans les cas d'allogreffes et d'hypogammaglobulinémies secondaires à un cancer hématologique, la dose administrée est généralement de 0,4 à 0,6 g/kg une fois par mois (enfant et femme enceinte pouvant être différents). • Ces doses concordent avec les doses généralement recommandées dans les GPC de Colombie-Britannique et d'Ontario [BC PBCO, 2018; RRoCS, 2018], sur lesquels reposent les doses retenues par le CCNMT pour les ordonnances d'IgIV (ces GPC n'ont pu être retenues dans la RS de l'INESSS puisque leur qualité méthodologique n'a pu être évaluée en raison d'un manque d'information).

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>2- 0,4 g/kg/mois, ajusté pour obtenir un creux d'IgG sérique qui correspond au moins à la limite inférieure de l'intervalle de référence spécifique à l'âge du patient</p> <p>3- 0,4 g/kg/mois (ou plus fréquemment), ajusté pour obtenir un creux d'IgG sérique qui correspond au moins à la limite inférieure de l'intervalle de référence spécifique à l'âge du patient (dose totale maximale de 1 g/kg/mois). Une dose additionnelle de 0,4 g/kg peut être donnée durant le 1^{er} mois de traitement si les niveaux sériques d'IgG sont inférieurs à 4 g/l. Une réduction de la dose (ou une augmentation de l'intervalle entre les traitements) devrait être envisagée dès que l'état de santé du patient est stabilisé, jusqu'à l'obtention de la plus faible dose nécessaire à l'atteinte de l'effet clinique souhaité</p>		<ul style="list-style-type: none"> En accord avec la recommandation des GPC concernant le traitement à long terme, visant à essayer de réduire la dose par traitement en fonction de la réponse clinique individuelle.
<p>Autres considérations posologiques :</p> <p>1- Le poids ajusté devrait être utilisé, sauf avis contraire, pour calculer la dose à administrer à un patient obèse ou en surpoids.</p> <p>2- Pour les patients dont l'indice de masse corporel est $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal, les prescripteurs devraient considérer l'utilisation du poids corporel ajusté pour le calcul de la dose d'IgIV.</p> <p>3- Bien qu'il existe certaines données à l'appui de l'utilisation de doses basées sur le poids maigre, des recherches supplémentaires sont nécessaires.</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> En accord avec la recommandation d'utiliser le poids idéal pour calculer la dose des patients cliniquement obèses (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2). Notion importante qui mérite d'être mise en valeur. L'utilisation du poids idéal est prévue sur les formulaires d'ordonnance des IgIV.
Suivi d'un traitement de substitution par IgIV		
<p>Fréquence d'évaluation :</p> <p>1- Évaluation au plus tard 6 mois après l'initiation du traitement et, par la suite, au moins de façon annuelle dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire, d'inhibiteurs de facteurs de coagulation et dans de rares cas de thrombopénie immune</p> <p>2- Réévaluer la pertinence du traitement tous les ans pour les patients traités à long terme</p> <p>3- Évaluation au plus tard 6 mois après l'initiation du traitement et, par la suite, au moins de façon annuelle dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire. Évaluation tous les 6 mois dans les cas</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> Les indications retenues en hématologie sont toutes des troubles secondaires (acquis) qui nécessitent un suivi plutôt rapproché, à une fréquence maximale de 3 à 6 mois, notamment pour la réévaluation du poids et des creux d'Ig. En pratique, dans les cas de déficit immunitaire secondaire, un dosage des Ig sériques peut être effectué à toutes les 3 doses (pré et post IgIV). Un dosage trop fréquent pourrait toutefois mener à un réajustement fréquent des doses (en raison de la variabilité intra individuelle) dont l'effet pourrait être significatif sur papier,

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
d'hémophilie acquise, d'inhibiteurs de facteurs de coagulation et de thrombopénie immune chronique.		<p>mais pas cliniquement (plus grande difficulté à gérer ces réajustements fréquents dans les cliniques).</p> <ul style="list-style-type: none"> Le suivi est souvent fait au cas par cas, mais pourrait être divisé en 3 principaux cas de figure : <ul style="list-style-type: none"> - Allogreffes et déficit immunitaire secondaire - Thrombopénie allo-immune pendant la grossesse (suivi plus fréquent, prescription à chaque rendez-vous ou pour la durée de la grossesse) - Autres indications (suivi maximum tous les 3 mois)
<p>Critères d'évaluation :</p> <p>1- Utilisation prolongée des IgIV basée sur des mesures objectives d'efficacité ; un traitement par IgIV ne devrait être poursuivi qu'en présence d'un bénéfice clinique démontré.</p> <p>2- Recommandation d'utilisation de critères spécifiques selon les pathologies</p> <p>3- Recommandation d'utilisation de critères spécifiques selon les pathologies ; un traitement par IgIV ne devrait être poursuivi ou renouvelé qu'en présence d'un bénéfice clinique démontré.</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> En accord avec la mesure de la réponse clinique pour objectiver l'efficacité du traitement.
Arrêt d'un traitement par IgIV		
<p>1-, 2- Non disponible</p> <p>3- Un arrêt du traitement par des IgIV devrait être considéré au moins après chaque période de 12 mois de traitement pour l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou la greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p>	Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> En accord avec la recommandation du GPC australien, mais aucune période de temps ne devrait être précisé dans cette recommandation, celle-ci pouvant être remplacée par « lors de la réévaluation médicale », pour tenir compte des temps de suivi différents entre les indications. Un autre traitement devrait être envisagé lors de l'arrêt du traitement par IgIV.
Contre-indications communes aux IgIV		
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 les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de l'hématologie.

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
Précautions principales communes aux IgIV		
<p>1-, 3- Non disponible</p> <p>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</p>	<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 • Thrombose : faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événements thromboemboliques 	<ul style="list-style-type: none"> • Cet aspect a déjà été discuté dans le cadre des travaux en neurologie et les conclusions qui y ont été formulées s'appliquent aussi au domaine de l'hématologie.
Dose et fréquence d'administration des IgSC		
<p>1- 0,1 à 0,5 g/kg/semaine, ajusté pour obtenir un creux d'IgG sérique qui correspond au moins à la limite inférieure de l'intervalle de référence spécifique à l'âge du patient, ou tel que requis pour atteindre l'effet clinique souhaité.</p> <p>2- Non disponible</p> <p>3- 0,1 g/kg/semaine, ajusté pour obtenir un creux d'IgG sérique qui correspond au moins à la limite inférieure de l'intervalle de référence spécifique à l'âge du patient.</p>	<p>Cutaquig – 0,1 à 0,2 g/kg (dose totale hebdomadaire) ; l'administration peut être plus fréquente qu'une fois par semaine</p> <p>Cuvitru – 0,3 à 1,0 g/kg (dose totale mensuelle) ; administration d'une fois par jour à une fois toutes les deux semaines</p> <p>Hizentra – 0,1 à 0,2 g/kg (dose totale hebdomadaire) ; administration d'une fois par jour à une fois toutes les deux semaines</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Certains cliniciens utilisent un facteur de conversion pour calculer la dose d'IgSC à administrer à partir des doses d'IgIV déjà utilisées chez le patient. Ce facteur de conversion est variable en fonction des IgSC utilisées et repose sur des calculs d'aire sous la courbe, mais il n'y a aucune preuve de son utilité à l'heure actuelle. • Au Canada, aucun facteur de conversion n'est utilisé et un ratio de 1 : 1 (IgIV : IgSC) est plutôt utilisé. • Un point important à mentionner concerne la fréquence d'administration des IgSC qui peut être espacée jusqu'à une fois toutes les deux semaines, mais que la plupart des produits actuellement commercialisés ont une fréquence d'administration moindre, jusqu'à une fois par semaine (ce qui est appelé à changer à court terme).

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
		<ul style="list-style-type: none"> En accord pour préciser que la dose intraveineuse mensuelle d'Ig doit être répartie plus fréquemment en administration sous-cutanée (sur 1 à 2 semaines), en fonction du produit utilisé.

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 : 10/10	
1. Contenu général :	
<p>1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? L'analyse est très bien faite mais à l'intérieur de chacun les 2 gros documents il semble avoir des répétitions qui pourraient possiblement être évitées. Pour chacun de ces gros documents vous pouvez faciliter la lecture en incluant le nom du document dans un « footer ». Il serait utile de préparer un troisième document ou tous les renseignements pour chaque pathologie évaluée sont placés ensemble.</p> <p>1.2. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste ? Oui.</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.</p> <p>1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Oui.</p>	<p>Les rapports de revues systématiques et en soutien au guide d'usage optimal (GUO) sont produits en suivant les processus d'édition en vigueur à l'INESSS, dans un souci global de maintenir une certaine uniformité entre les différentes publications de l'Institut. Il n'est donc pas possible d'ajouter un pied de page aux documents.</p> <p>Par ailleurs, le tableau 3 présenté aux pages 26 à 52 du rapport en soutien au GUO synthétise l'essentiel des éléments qui ont mené aux recommandations apparaissant dans le GUO et ce, pour chacune des pathologies évaluées. Il n'est donc pas considéré nécessaire de préparer un document supplémentaire à cet égard.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<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 fais des commentaires pour toutes les pathologies mais SVP noter que je suis pédiatre et je n'ai pas d'expertise particulière en greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p>	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>
<p>Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indiquer clairement que l'utilisation des IgIV n'est pas recommandé 	<p>Il est précisé dans le GUO que les recommandations d'usage des IgIV concernent les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Bien qu'il n'y soit pas clairement précisé que l'usage des IgIV n'est pas recommandé dans le cas d'autogreffes de cellules souches, les membres du comité consultatif considère que cette information est implicite dans la recommandation actuelle et cette information complémentaire n'a pas été ajoutée au GUO pour éviter d'en alourdir le contenu, qui est déjà très dense.</p>
<p>Allogreffe CSH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indiquer que la littérature ne supporte pas l'usage des IgIV pour la prévention d'une maladie du greffon contre l'hôte. • Indiquer que la littérature ne supporte pas l'usage d'emblée des IgIV pour la prévention des infections. • Puis indiquer les situations où l'utilisation des IgIV pour prévenir des infections est raisonnable selon les données de la littérature. 	<p>Seulement les conditions d'usage pour lesquelles les IgIV sont recommandées (ou peuvent être considérées) sont précisées dans le GUO. Cela évite d'alourdir le document et permet tout de même de véhiculer, de façon implicite, l'information selon laquelle l'usage des IgIV n'est pas recommandée pour les conditions d'usage qui n'apparaissent pas dans le GUO. Par ailleurs, l'utilisateur du GUO peut se référer au rapport en soutien au GUO pour avoir plus d'information sur les raisons pour lesquels une condition d'usage n'apparaît pas dans le GUO.</p>
<p>Anémie aplasique</p> <ul style="list-style-type: none"> • D'accord avec la recommandation. 	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>
<p>Anémie hémolytique auto-immune</p> <ul style="list-style-type: none"> • D'accord avec la recommandation. 	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>
<p>Maladie hémolytique du nouveau-né (MHN)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suggère d'appeler la section « Maladie hémolytique du nouveau-né ou foetus (MHNF) » 	<p>Le titre de la section « Maladie hémolytique du nouveau-né » a été remplacé par « Maladie hémolytique du nouveau-né ou du foetus » dans les rapports associés au projet. De plus, une précision a été ajoutée dans les conditions d'usage des IgIV pour la maladie</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation des IgIV dans le traitement de MHN par incompatibilité ABO devrait apparaître dans la liste d'indications pour lesquelles les IgIV ne sont pas recommandées. • Indiquer que la littérature ne supporte pas l'usage d'emblée des IgIV dans le traitement du MHN par incompatibilité Rh, surtout lorsqu'une photothérapie intensive est débutée rapidement. • D'accord avec la recommandation re utilisation en cas d'augmentation rapide de taux de bilirubine. • D'accord avec la recommandation re utilisation prénatale; suggère de préciser qu'il s'agit d'une administration chez la mère et non le fœtus. 	<p>hémolytique du nouveau-né et du fœtus selon laquelle les IgIV sont administrées chez la mère lors d'une utilisation prénatale.</p> <p>Pour ce qui est de l'usage des IgIV dans les cas d'incompatibilité ABO, une note de bas de tableau indique que « les IgIV ne sont pas recommandées dans les cas de maladie hémolytique du fœtus ou du nouveau-né causés par une incompatibilité ABO. » Cette information ne sera pas dupliquée dans la section « IgIV non recommandé » pour éviter d'alourdir le GUO. Par ailleurs, aucune précision supplémentaire sur le fait que la littérature ne supporte pas l'usage d'emblée des IgIV dans le traitement de la MHN n'a été ajoutée au GUO, pour les raisons énumérées précédemment.</p>
<p>Aplasia érythrocytaire pure</p> <ul style="list-style-type: none"> • D'accord avec la recommandation. 	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>
<p>Aplasia érythrocytaire associée au parvovirus B19</p> <ul style="list-style-type: none"> • Devrait différencier entre une aplasia érythrocytaire associée au parvovirus B19 chez un sujet avec une anémie hémolytique (comme la sphérocytose héréditaire ou l'anémie falciforme) où le traitement approprié est une transfusion érythrocytaire, et une aplasia érythrocytaire associée au parvovirus B19 chez un sujet immunosupprimé ou un traitement d'IgIV est probablement efficace (mais données insuffisantes etc) 	<p>Les membres du comité consultatif sont d'avis qu'en raison de l'absence de données probantes ou de littérature, une telle modification de la recommandation ne devrait pas être effectuée. Cela engendrerait par ailleurs une recommandation qui est trop précise pour le peu de données disponibles.</p>
<p>Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • D'accord avec la recommandation. • Est-ce qu'il y a de l'information concernant l'utilisation des IgIV chez patients avec d'autres cancers hématologiques (e.g. LAL); si utilisé dans d'autres cas, est-ce que ceci devrait être adressé et potentiellement non-recommandé? 	<p>L'usage des IgIV dans les types de cancers hématologiques autres que la leucémie lymphoïde chronique, le myélome multiple et le lymphome non hodgkinien (tel qu'il est précisé dans le GUO en note de bas de tableau) n'a pas été spécifiquement adressé par la revue systématique de la littérature effectuée dans le cadre de ce projet. Aucune recommandation en faveur ou à l'encontre de l'usage des IgIV pour ces autres types de cancer hématologique ne peut donc être effectuée.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>Hémophilie</p> <ul style="list-style-type: none"> D'accord avec la recommandation. 	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>
<p>Neutropénie auto-immune</p> <ul style="list-style-type: none"> D'accord avec la recommandation. 	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>
<p>Purpura post-transfusionnel</p> <ul style="list-style-type: none"> D'accord avec la recommandation. 	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>
<p>Réaction transfusionnelle hémolytique</p> <ul style="list-style-type: none"> Suggère de préciser que la recommandation est pour la situation sans hyper hémolyse. 	<p>La précision « sans hyper hémolyse » a été ajoutée dans le GUO, entre parenthèses et à la suite de « réaction transfusionnelle hémolytique », comme il a été proposé.</p>
<p>Syndrome hyper hémolytique dans l'anémie falciforme</p> <ul style="list-style-type: none"> D'accord avec la recommandation mais suggère de ne pas limiter l'indication aux patients avec anémie falciforme car il y a des rares cas rapportés chez personnes avec d'autres maladies – serait mieux de d'écrire des critères pour envisager ce diagnostic. Aussi peut mentionner d'associer avec une corticothérapie (mais pas indiqué d'attendre un échec de cette situation qui menace la vie) mais possiblement être plus général et dire d'associer avec d'autres traitements appropriés. On mentionne l'avis des membres du comité mais il y a aussi des rapports de cas (même si ceci ne constitue de donnée de qualité très faible). 	<p>La recommandation actuelle dans le GUO s'applique de façon générale à tous les types de syndrome hyper hémolytique (il n'est pas précisé qu'elle ne s'applique qu'aux cas associés à une anémie falciforme). Questionnés sur la pertinence de rester plus général dans le choix du traitement à administrer en concomitance avec les IgIV, les membres du comité consultatif n'avaient généralement pas d'objection sur le sujet, mais était plutôt d'avis que la recommandation, dans sa forme actuelle, couvrait la majorité des situations cliniques concernées.</p> <p>En ce qui concerne l'utilisation de rapports de cas pour justifier une recommandation, ce devis d'étude fait partie des critères d'exclusions de la revue systématique effectuée dans le cadre de ce projet et c'est pourquoi il est précisé que la recommandation repose sur l'avis des membres du comité consultatif.</p> <p>Aucune modification n'a donc été effectuée dans le GUO.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Syndrome catastrophique des antiphospholipides <ul style="list-style-type: none"> D'accord avec la recommandation. 	Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.
Syndrome d'Evans <ul style="list-style-type: none"> D'accord avec la recommandation. 	Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.
Syndrome hémolytique et urémique <ul style="list-style-type: none"> D'accord avec la recommandation. 	Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.
Purpura thrombotique thrombocytopénique <ul style="list-style-type: none"> D'accord avec la recommandation. 	Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.
Syndrome hémophagocytaire <ul style="list-style-type: none"> D'accord avec la recommandation. 	Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.
Thrombopénie induite par l'héparine <ul style="list-style-type: none"> D'accord avec la recommandation. 	Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.
Thrombopénie induite par une infection (VIH, VHC) <ul style="list-style-type: none"> D'accord avec la recommandation. 	Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.
Thrombopénie immune aigue chez l'enfant et l'adulte <ul style="list-style-type: none"> Suggère d'utiliser les termes PTI au moment de diagnostic initial plutôt que le terme PTI aigue (ou utiliser les 2 termes) Dans les revues vous avez séparé la thrombocytopénie aiguë (et chronique) chez l'enfant et chez l'adulte, or dans les recommandations vous les avez combinés. Si les recommandations sont identiques pour les 2 groupes comme est probablement le cas pour le PTI chronique, cela est correct. Par 	<p>La terminologie utilisée dans le GUO pour parler de la thrombopénie immune aiguë faisait l'unanimité auprès des membres du comité consultatif et semble représenter la terminologie couramment utilisée en pratique. Par ailleurs, les membres du comité consultatif ont unanimement remis en question la pertinence de la notion de saignements cutanés ou des muqueuses lors de l'élaboration des recommandations (celle-ci relevant probablement plus d'information transmise de génération en génération que de la littérature scientifique) et il a été décidé de ne pas inclure ce concept dans le</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>contre, au moins selon les guides publiés par l'American Society of Hematology, le management au moment de la présentation initiale de PTI n'est pas nécessairement le même : chez l'enfant où on peut, dans certaines situations, même avec un décompte plaquettaire inférieur à $20 \times 10^9/L$, considérer une observation sans traitement or ceci n'est pas recommandé chez l'adulte (selon les guides ASH)</p> <ul style="list-style-type: none"> • La façon que la recommandation est formulée semble suggérer qu'un traitement (IgIV ou autre) est toujours indiqué chez l'enfant avec PTI aigue et un décompte plaquettaire $\leq 10 \times 10^9/L$, or ceci n'est pas nécessairement le cas chez un enfant sans saignement ou seulement un saignement mineur (e.g. purpura ou pétéchie); suggère d'ajouter « si traitement indiqué ». • Il serait probablement utile d'inclure un commentaire dans le tableau de recommandations que la notion de saignements cutanés ou des muqueuses (incluant la présence de pétéchie) ne constitue pas une indication de traitement avec des IgIV (au moins chez l'enfant). 	<p>GUO. Aucun changement n'a donc été apporté au GUO en lien avec les éléments mentionnés ci-dessus.</p> <p>Questionnés sur la prise en charge des enfants avec un décompte plaquettaire inférieur à $20 \times 10^9/L$, les membres du comité consultatif sont d'accord qu'une période d'observation peut être préconisée et qu'un traitement d'emblée par des IgIV n'est pas nécessairement requis. Ils précisent toutefois que l'énoncé est assez clair dans sa formulation actuelle et qu'aucune précision n'est nécessaire. Aucune modification n'a donc été apportée au GUO à ce sujet.</p>
<p>Thrombopénie immune chronique chez l'enfant et chez l'adulte</p> <ul style="list-style-type: none"> • D'accord avec les recommandations. 	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>Thrombopénie immune durant la grossesse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je ne comprends pas pourquoi un seuil de décompte plaquettaire de 30 X 10⁹/L plutôt que 10 X 10⁹/L est recommandé (en dehors de la préparation pour l'accouchement) chez une patiente sans saignement ou risque de saignement. • La façon que les recommandations sont formulées semble suggérer qu'on ne peut pas utiliser les corticostéroïdes (CS) en grossesse ce qui n'est pas toujours le cas. • Suggère de garder les mêmes recommandations que pour le PTI aigue mais avec recommandation d'amorcer un traitement pour atteindre un taux de plaquettes ≥ 50 X 10⁹/L pour l'accouchement et possiblement une phrase plus nuancée re CS. 	<p>Les membres du comité consultatif maintiennent que la conduite pour la thrombopénie immune durant la grossesse est différente de celle chez l'adulte, en particulier pour l'utilisation d'un seuil de plaquettes de 30 x 10⁹/l plutôt que de 10 x 10⁹/l. Ils sont aussi d'avis que l'usage des corticostéroïdes est possible durant la grossesse, mais plus risqué (et les obstétriciens ou internistes gynécologiques et obstétricales essaient de l'éviter). Aucune modification n'a donc été apportée au GUO à ce sujet.</p> <p>Par contre, la précision suivante a été ajoutée à la fin de la recommandation « En préparation à l'accouchement » : « pour atteindre un taux de plaquettes d'au moins 50 x 10⁹/l ».</p>
<p>Thrombopénie immune fœtale ou néonatale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans la revue de la littérature suggère de séparer plus clairement la discussion du management de la femme (traitement prénatal) du management du nouveau-né (traitement postnatal). • D'accord avec les recommandations. 	<p>Des précisions ont été apportées pour clarifier si les éléments présentés dans la discussion des rapports étaient en lien avec la prise en charge de la mère ou du nouveau-né.</p>
<p>Dose d'administration des IgIV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'utilisation du poids idéal, suggère d'inclure aussi les adolescents. 	<p>Les membres du comité consultatif sont d'accord qu'une précision sur l'utilisation du poids idéal chez les adolescents pourrait être intéressante. Ils précisent toutefois que cette distinction ne devrait s'appliquer qu'aux adolescents qui ont un gabarit « adulte ». Ils ajoutent que l'adolescence est difficile à définir puisque l'âge n'est pas toujours signe de maturité physiologique. Comme cette distinction repose sur le jugement du clinicien, elle n'est généralement pas incluse dans les GUO produits par l'INESSS et aucune modification en ce sens n'a donc été apportée au présent GUO.</p>
<p>Commentaires généraux additionnels</p>	<p>Le comité consultatif était composé de cinq hématologues et d'un immunologue pratiquant dans différents centres hospitaliers du</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Suggère de faire évaluer par un(e) hématologue spécialisé(e) en greffe de cellules souches hématopoïétiques.	Québec. De plus, trois autres hématologues ont participé à la lecture externe des documents du projet. L'équipe projet considère donc que l'expertise des hématologues consultés est suffisante pour adresser les cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques.
Commentaires généraux additionnels Suggère d'inclure une discussion sur ou une section avec recommandations pour la dissémination et l'implémentation de ce GUO.	Cet aspect a été exclu du présent projet puisqu'il a déjà été adressé lors du précédent projet de GUO sur les immunoglobulines en neurologie (publié en 2017 par l'INESSS).
Commentaires généraux additionnels Suggère d'inclure une discussion sur les lacunes de connaissance et des besoins de recherche.	Les lacunes de connaissance sur les différentes indications hématologiques à l'étude ont été discutées rapidement dans la section « Forces et limites » de la discussion. Bien qu'il aurait été aussi intéressant d'y identifier plus précisément les besoins de recherche qui y sont associés, ceux-ci sont présents de façon implicite et une analyse plus précise de ces besoins ne faisait pas partie du mandat initial du présent projet.
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 ? Tous les hématologistes-oncologistes du Québec Tous les immunologistes du Québec Tous les néonatalogistes du Québec Tous les obstétriciens du Québec Les chargées de sécurité transfusionnelle	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
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 ? Les conférences des sociétés des groupes de médecins nommés en 4.1	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>Les conférences de la Société canadienne de la médecine transfusionnelle Les conférences de la Société canadienne d'hématologie Les conférences de la Société canadienne de pédiatrie</p>	
<p>Lecteur externe 2</p>	
<p>Qualité scientifique du rapport : <i>aucune note n'a été fournie lors de la révision</i></p>	
<p>1. Contenu général:</p>	
<p>1.1. Les rapports et documents sont faciles à lire, accessibles au lecteur non spécialiste et bien présentés</p> <p>1.2. La revue de littérature est solide, complète et rigoureuse</p> <p>1.3. Les éléments de réflexion et l'analyse des données sont complets</p> <p>1.4. Les conclusions sont claires et bien présentées</p> <p>1.5. Les recommandations sont claires et applicables dans le contexte de la pratique clinique au Québec.</p>	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</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>De par mon expertise en néonatalogie, j'ai revu plus en détails les sections suivantes portant sur des pathologies de la période périnatale :</p> <p>a) Maladie hémolytique du nouveau-né b) Thrombopénie immune/idiopathique aiguë chez l'enfant c) Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale</p> <p>Je n'ai aucun commentaire à ajouter à l'excellente revue, à l'analyse et aux recommandations du comité quant à la place des IgIV dans la prise en charge des différentes formes de thrombopénies néonatales.</p>	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>Maladie hémolytique du nouveau-né</p> <p>Le problème clinique post natal pour lequel les IgIV ont été étudiées depuis la fin des années 1990 est l'ictère sévère et la toxicité neurologique de la bilirubine. Les paramètres hématologiques (anémie secondaire au processus hémolytique) sont cliniquement moins pertinents en période postnatale puisque facilement pris en charge. Par contre les risques importants de devoir faire une exsanguino-transfusion a un patient dont les niveaux de bilirubine sont neurotoxiques ont entretenu l'intérêt pour les études sur les IgIV pour diminuer le recours à l'exsanguino-transfusion.</p> <p>La prise en charge systématisée des mères RH- et l'utilisation des immunoglobulines spécifiques anti-D a pratiquement fait disparaître le tableau classique de la maladie hémolytique du nouveau-né. Cependant la prise en charge des cas d'ictère sévère et la prévention des complications neurologiques associées demeurent un problème de santé publique. Des registres et programmes de surveillance scandinaves, australiens, américains et canadiens rapportent encore de nombreux cas de nouveau nés chez lesquels les algorithmes de surveillance de la progression de la bilirubine n'ont pas permis de prévenir l'atteinte de niveaux considérés toxiques pour le système nerveux central.</p> <p>L'incompatibilité Rh non suivie demeure une cause importante d'ictère sévère mais dans 40 % des cas le seul facteur de risque identifié est l'incompatibilité ABO. Le déficit en G6PD est identifié dans environ 20 % des cas. Ces 2 pathologies (incompatibilité ABO et déficit en G6PD) peuvent se présenter en période néonatale par un ictère très important sans hémolyse majeure. L'Incompatibilité ABO touche environ 12 % des grossesses dans notre population et a généralement très peu d'impact clinique dans la majorité des cas. Les raisons pour lesquelles certains patients développeront un ictère plus sévère sont peu connues. La plus grande sévérité des manifestations de l'incompatibilité ABO dans certaines populations (ex africaines) laisse suspecter des variantes génétiques encore mal définies. La physiopathologie de l'ictère sévère associé à l'incompatibilité ABO</p>	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>paraît multifactorielle. La combinaison de facteurs de risque (incompatibilité ABO + déficit ou polymorphisme de la glucuronyl transférase – enzyme responsable de la conjugaison hépatique de la bilirubine) est souvent évoquée pour expliquer l'absence de corrélation entre les titres ou l'avidité des anticorps anti A ou B et le degré d'hyperbilirubinémie.</p> <p>Les mécanismes par lesquels les IgIV non spécifiques pourraient ralentir la progression de l'hyperbilirubinémie ne sont pas bien connus. La place des IgIV dans le contexte de l'ictère sévère par incompatibilité RH et ABO est controversée. La faible qualité méthodologique et le risque de biais des études cliniques qui ont justifié cette pratique maintenant très répandue n'a été mise en lumière que depuis quelques années et n'a pas encore été relevée par les comités d'experts qui génèrent les guides cliniques. La méthodologie de randomisation non aveugle et sans intervention placebo a fait exclure la plupart des études initiales dont les résultats étaient très positifs des revues systématiques plus récentes. En appliquant une grille d'évaluation plus rigoureuse, la publication récente du groupe Cochrane contredit celle publiée 8 ans plus tôt même si seulement 3 petites études se sont ajoutées à la méta-analyse initiale.</p> <p>Les comités d'experts des associations de pédiatrie américaine, européennes, australiennes et canadiennes de même que le NICE continuent d'inclure (niveau de recommandation faible) les IgIV comme intervention pouvant potentiellement prévenir l'exsanguino-transfusion chez les patients développant une hyperbilirubinémie sévère associée à une incompatibilité RH ou ABO malgré la photothérapie intensive. Cette pratique s'est largement généralisée dans les unités néonatales nord-américaines. Pour la majorité des cliniciens, le calcul risque-bénéfice de l'administration d'une dose d'IgIV à un patient dont les niveaux de bilirubine approchent le seuil de l'exsanguino-transfusion justifie facilement l'utilisation des IgIV. Les IgIV devraient n'être utilisées que chez les patients qui ne répondent pas à la photothérapie intensive; ce qui est rare dans l'incompatibilité ABO. Tous s'entendent sur le fait qu'une exsanguino-</p>	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>transfusion présente des risques beaucoup plus importants pour le patient que l'administration d'une dose d'IgIV même si cette dernière impliquera possiblement l'administration ultérieure de culot globulaire (données de Ste-Justine). Les algorithmes et protocoles de surveillance et de prise en charge de l'hyperbilirubinémie et l'amélioration technologique des appareils de photothérapie ont considérablement diminué le nombre d'exsanguino-transfusions faites dans les unités néonatales. Malheureusement tous ces changements sont survenus au même moment que l'introduction des IgIV dans les protocoles de prise en charge de l'ictère hémolytique du nouveau-né. Il est selon moi impossible d'attribuer ces améliorations cliniques à une seule de ces interventions ni d'affirmer l'absence de contribution des IgIV à cette évolution favorable.</p> <p>Dans ce contexte, l'excellente revue de l'INESS remet en question la contribution réelle des IgIV et j'espère que les guidelines cliniques produits par la société canadienne de pédiatrie vont prendre en considération cette revue et les autres revues systématiques récentes qui arrivent sensiblement aux mêmes conclusions.</p>	
<p>Maladie hémolytique du nouveau-né</p> <p>La décision du comité de l'INESS de statuer que l'utilisation des IgIV est acceptable dans l'incompatibilité RH mais pas dans l'incompatibilité ABO me semble plus difficile à justifier. Selon moi, la revue de littérature et les changements de pratique clinique et technologique ne supportent pas vraiment cette distinction RH vs ABO. L'évidence d'un effet bénéfique des IgIV n'est selon moi pas plus solide pour l'incompatibilité RH que pour l'incompatibilité ABO. La plupart des auteurs des revues systématiques concluent à la nécessité de conduire des études randomisées mieux contrôlées sans distinguer un groupe plus que l'autre. À cause des résultats très positifs des premières études et séries de cas sur l'utilisation des IgIV pour prévenir les exsanguino transfusions (études qui ont donné naissance aux recommandations de plusieurs sociétés de pédiatrie), « l'équipoise » est encore très grande chez les cliniciens et devrait permettre ce type d'étude. Malheureusement je n'ai trouvé sur les</p>	<p>Les membres du comité consultatif précisent que la maladie hémolytique du nouveau-né sévère causée par une incompatibilité ABO est une situation clinique d'exception pour laquelle il n'y a pas de bonnes données probantes qui permettent d'appuyer une conduite précise, mais seulement une étude négative (et un risque plus élevé d'hémolyse étant donné la présence d'anti-A et d'anti-B dans les préparations). Même si, de leur avis, cela ne clos certainement pas la question, ils ont soulevé leur désaccord sur une modification de la recommandation dans sa forme actuelle pour faire des cas d'incompatibilité ABO une indication approuvée pour l'usage des IgIV. Ils sont toutefois d'accord pour effectuer la modification suivante, soulignant par contre que celle-ci n'entraînera pas de changement de pratique :</p> <p>« Les données sont insuffisantes dans les cas de maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus causée par une incompatibilité ABO. Il faut toutefois noter qu'il y a un risque accru d'hémolyse car toutes les préparations d'IgIV contiennent des anti-A et des anti-B. »</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>sites répertoriant les études en cours aucune étude d'envergure portant sur ce sujet.</p> <p>En conclusion, selon mon opinion personnelle, si le comité de l'INESS considère acceptable (malgré la faible évidence) l'utilisation des IgIV non spécifiques pour ralentir la progression de l'hyperbilirubinémie dans l'incompatibilité RH, il doit aussi accepter une utilisation balisée des IgIV dans les rares cas d'incompatibilité ABO sévère ne répondant pas à la photothérapie intensive. Les mécanismes d'action des IgIV ne sont pas mieux compris pour les RH que les ABO et toutes les autres interventions recommandées (exsanguino-transfusions, photothérapie) suivent exactement les mêmes algorithmes et aux mêmes seuils d'intervention pour les 2 types d'incompatibilité.</p>	<p>Cette modification a donc été apportée au GUO.</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 ?</p>	<p>Aucune modification n'est nécessaire pour cette section.</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 ?</p>	<p>Aucune modification n'est nécessaire pour cette section.</p>
<p>Lecteur externe 3</p>	
<p>Qualité scientifique du rapport : 9/10</p>	
<p>1. Contenu général:</p>	
<p>1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire ? Oui, les rapports sont faciles à lire.</p> <p>1.2. Les informations sont-elles bien présentées ? Oui, le format est agréable à consulter.</p>	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>1.3. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste ? Certaines sections manquent de précision. SVP lire mes commentaires écrits à même le document, en bleu.</p> <p>1.4. La méthodologie est-elle robuste ? Oui, et très bien explicitée.</p> <p>1.5. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Oui.</p> <p>1.6. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? Oui.</p> <p>1.7. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Oui, sauf pour quelques éléments manquant de précision. SVP vous référer aux commentaires écrits en bleu à même le document de référence.</p> <p>1.8. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Oui.</p> <p>1.9. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? Oui. Le défi principal consiste en la diffusion de ce document à tous les hématologues, internistes et omnipraticiens du Québec.</p> <p>1.10. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Oui.</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>Mon champ d'expertise ne se distingue pas des experts déjà consultés pour la rédaction du document.</p>	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>
<p>Commentaire général sur le GUO, section « Amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV » Dans cette section, l'utilisation du conditionnel (« devrait » et autres), fait croire qu'il s'agit d'une suggestion. Je pense qu'il faut être plus ferme et utiliser l'impératif pour ce guide.</p>	<p>Les temps de verbes utilisés dans les recommandations proviennent d'une terminologie qui est standardisée à travers les publications de l'INESSS afin de refléter les divers éléments qui ont mené à sa formulation. Aucune modification n'a été apportée au GUO.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>GUO, section « Amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV » Au point de forme « Avant l'Amorce d'un traitement par IgIV », est-ce qu'une suggestion de faire le groupe ABO avant un traitement à dose immunomodulatrice devrait être ajoutée ?</p>	<p>Questionnés à ce sujet, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'il peut être pertinent de recommander de s'assurer d'avoir un groupe ABO au dossier avant d'amorcer un traitement par IgIV, donc d'en faire un si ce n'est pas le cas. L'énoncé suivant a donc été ajouté au GUO, dans la section « Amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV » : « le groupe sanguin de la personne à traiter devrait être déterminé, s'il n'est pas déjà présent au dossier. »</p>
<p>GUO, section « Recommandations d'usage des IgIV par indication » Pour l'indication « Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer », l'ajout d'une mention sur l'intervalle entre les doses à individualiser selon le creux d'IgG serait pertinent.</p>	<p>Dans la section « Dose et fréquence d'administration des IgIV », il est déjà précisé que « la dose peut être ajustée à la baisse en fonction des circonstances et de la réponse clinique individuelle ». Cette information a été jugée suffisante par les membres du comité consultatif. Aucune modification n'a donc été apportée au GUO.</p>
<p>GUO, section « Recommandations d'usage des IgIV par indication » Pour l'indication « Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer », la définition d'une infection significative (ex. pneumonie) vs non-significative (ex. infection urinaire basse) devrait être étayée.</p>	<p>Questionnés à ce sujet, les membres du comité consultatif considèrent aussi qu'il serait pertinent d'ajouter une précision sur la définition d'infection. Il a donc été proposé d'ajouter la précision suivante : « antécédent d'infection sévère ou d'infections récidivantes ». Cette modification a donc été apportée au GUO.</p>
<p>GUO, section « Recommandations d'usage des IgIV par indication » Pour les indications « Thrombopénie immune aiguë » et « thrombopénie immune chronique », le point de forme « Avant une chirurgie, au besoin » devrait être remplacé par « Avant une chirurgie, selon la numération plaquettaire pré-opératoire recommandée ».</p>	<p>La modification proposée semble véhiculée la même information que la recommandation initiale et n'apporte aucune précision supplémentaire qui pourrait informer le clinicien. Aucune modification n'a donc été apportée au GUO.</p>
<p>GUO, section « Recommandations d'usage des IgIV par indication » Pour l'indication « Thrombopénie immune durant la grossesse », le point de forme « En préparation de l'Accouchement » manque de précision. Est-ce volontaire de ne pas mettre de seuils plaquettaires ou de recommander de vérifier ces seuils ?</p>	<p>La précision suivante a été ajoutée à la fin de la recommandation « En préparation à l'accouchement » : « pour atteindre un taux de plaquettes d'au moins $50 \times 10^9/l$ ».</p>
<p>GUO, section « Recommandations d'usage des IgIV par indication » Pour l'indication « Purpura post-transfusionnel », ne serait-il pas préférable de mettre une indication de traitement (ex. plaquettes inférieures à $10 \times 10^9/l$) au lieu d'attendre un saignement ?</p>	<p>Les membres du comité consultatif sont d'avis que la définition de purpura post-transfusionnel implique que la thrombopénie soit sévère et qu'il n'y a pas lieu d'ajouter une indication dans ce cas car ça n'ajouterait rien au fait d'établir le diagnostic. Ils sont cependant d'avis que « saignement sévère » pourrait être modulé pour</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	« saignement modéré à sévère ». Cette modification a donc été apportée au GUO.
<p>GUO, section « Contre-indications relatives et précautions principales des IgIV » Les IgIV sont souvent administrées en contexte ambulatoire. La mention de « surveiller les signes et symptômes d'hémolyse » devrait être accompagnée d'un intervalle de temps pour aiguiller les cliniciens. Par exemple : pour les patients de groupe A, B, ou AB recevant une dose d'IgIV supérieure ou égale à 2 g/kg, les signes et symptômes d'hémolyse devraient être recherchés jusqu'à 7-10 jours suite à l'administration du produit.</p>	<p>Les membres du comité consultatif indiquent qu'ils sont d'accord pour que les patients soient avisés des risques d'hémolyses et de ses signes et symptômes pour qu'ils consultent au besoin. Ils précisent cependant que les signes et symptômes d'hémolyse ne doivent pas être recherchés, car une hémolyse significative ne survient que dans une minorité de cas et il ne faut pas suggérer des bilans d'emblée. De plus, il ne semble pas y avoir d'intervalle de temps précis dans la littérature pour rechercher ces signes et symptômes. Aucune modification n'a donc été apportée au GUO.</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 ?</p> <p>Hématologues, pédiatres, internistes, omnipraticiens et possiblement les médecins travaillant en périnatalité (donc incluant les obstétriciens)</p>	<p>Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.</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 ?</p> <p>Pour rejoindre les hématologues, une mention via un courriel de l'AMHOQ est probablement la méthode qui rejoint le plus de spécialistes. Le congrès de l'AMHOQ serait une bonne alternative, mais moins d'hématologues s'y rendent, voilà pourquoi la suggestion courriel. Pour les autres spécialités, je ne sais pas.</p>	<p>Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.</p>
<p>Lecteur externe 4</p>	
<p>Qualité scientifique du rapport : 8/10</p>	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
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.</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, mais voir mon développement.</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 ? Oui.</p>	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</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>D'abord, le document détaillé est intéressant et complet. Il peut et doit donc être publié. Les conclusions à mon avis doivent cependant être plus nuancées et je vais tenter de m'expliquer en reprenant le document synthèse de façon plus spécifique.</p> <p>Par ailleurs, on doit noter que pour une grande proportion des indications il n'y a pas d'étude randomisée parce que ce sont des indications rares, souvent mortelles de maladies multifactorielles et se présentant de multiples façons, la plupart du temps de manière explosive et chez des patients jeunes, dont on veut la survie à tout prix. Ainsi, il était difficile d'avoir des avis et conclusions fermes,</p>	<p>Le coût des IgIV n'a été que l'élément déclencheur pour l'élaboration de cette série de GUO. Les recommandations reposent avant tout sur les aspects scientifiques, contextuels et expérientiels en lien avec chacune des pathologies à l'étude. L'objectif de ce GUO n'est d'ailleurs pas d'interdire l'utilisation des IgIV pour certaines pathologies, mais plutôt d'émettre des recommandations pour en favoriser un usage optimal. De plus, l'objectif secondaire de ce GUO est d'offrir une base de réflexion au CCNMT pour la priorisation de l'usage des IgIV en cas de pénurie.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>comme on peut tirer en oncologie ou en cardiologie. Il me faut donc louer le travail exhaustif fait.</p> <p>Cependant, on sent dans le texte qu'on s'est arrêté au prix de la matière première et qu'on a oublié l'essence de la pratique en hématologie clinique où on est très souvent sur la ligne de feu, dans des situations souvent inextricables où il arrive que la perfusion d'immunoglobulines semble faire des miracles.</p> <p>Dans le document résumé, j'aurais aussi ajouté que scientifiquement il est difficile d'interdire l'utilisation de ce produit parce que nous n'avons pas de recul avec de bonnes études et que probablement, nous n'en n'aurons jamais, étant donné la nature des problèmes.</p> <p>Au final, il y a une multitude d'indications en hématologie, toutes dans la cour de praticiens qui font la plupart du temps des soins tertiaires et quaternaires (GMO), il faut donc être nuancé si on veut que ce guide intéressant soit suivi et apprécié et ne pas focaliser sur l'argent dépensé en immunoglobulines, avec des gens très formés, connaissant la littérature et se retrouvant souvent dans des situations complexes avec peu d'options.</p>	
<p>ALLOGREFFE : une indication majeure en hématologie selon les quantités prescrites, rien à redire sur les conclusions formulées, car notre pratique au CHU, outre le fait qu'il faut se faire discret car on s'adresse à des spécialistes de soins quaternaires (moins de 5 centres au Québec).</p>	<p>Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.</p>
<p>HYPOGAMMAGLOBULINÉMIES en cancers hématologiques : on mentionne IgG inférieures à 4 et infections. Ici aussi rien à redire, mais plus restrictif que d'autres guides de pratique, donc à traiter en nuance encore une fois, car ceci pourrait être facilement contesté par des spécialistes qui lisent et argumenteront.</p>	<p>Ce sujet a été longuement discuté avec les membres du comité consultatif. Ces discussions ont mené aux constats suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La limite de référence pour les niveaux d'IgG n'est pas uniforme entre les différents établissements du Québec (peut varier entre 5,35 g/l et 8 g/l) et il est difficile de trancher sur un seuil optimal. • Les données ne sont pas claires quant au seuil d'IgG en dessous duquel l'effet des IgIV est observable. Les recommandations sont souvent en fonction d'un seuil de 4 ou 5 g/l, seuil qui repose sur un niveau de preuve faible et la

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	<p>littérature n'est pas assez solide pour favoriser un des deux seuils proposés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pratique, consensus clair pour l'usage des IgIV en présence d'un niveau d'IgG inférieur à 4 g/l avec un antécédent d'infections. • Dans une perspective d'usage optimal, il pourrait être dangereux de permettre ou suggérer l'usage des IgIV chez des personnes qui n'ont pas d'antécédent d'infections seulement sur la base d'un faible niveau d'IgG puisqu'il n'est pas possible de prévoir le risque annualisé d'infection d'un patient uniquement en se basant sur son niveau d'IgG. • Pour préciser certaines situations plus particulières où l'usage des IgIV pourrait être considéré (outre en présence d'un niveau d'IgG inférieur à 4 g/l avec un antécédent d'infections), un défaut de réponse vaccinale (par exemple au vaccin pneumococcique, vaccin diphtérie/tétanos ou vaccin contre <i>Salmonella typhi</i>) est probablement ce qui est le plus sensible pour démontrer un déficit immunitaire humoral (primaire ou secondaire). Ce dernier point est d'ailleurs précisé en note de bas de tableau dans le GUO, pour éviter de trop restreindre l'usage des IgIV dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique. <p>Aucune modification n'a donc été apportée au GUO à la suite de ce commentaire.</p>
<p>PTI AIGU, le constat ici diffère de la pratique générale adulte (y compris dans mon centre) où, avec une thrombopénie de moins de 10,000, on a une certaine urgence d'agir, et où la pratique est de débiter les stéroïdes ET les immunoglobulines de façon concomitante. Je ne crois pas que ce guide va changer cette pratique, dois-je le dire d'experts en hématologie car personne ne débute des immunoglobulines sans demander aux hématologues. Je serais encore une fois donc plus prudente que le guide ne l'est.</p>	<p>Les membres du comité consultatif précisent que les IgIV sont parfois prescrits en même temps que les stéroïdes pour des thrombopénies très sévères, mais que les recommandations et l'avis majoritaire demeure que l'ajout des IgIV aux stéroïdes devraient être basé sur la présence d'un saignement concomitant à la thrombopénie très sévère ou un contexte clinique qui entraîne un risque important de saignement dans les 24-48h. En dehors de cette situation, les stéroïdes seuls sont suffisants en première ligne. Ils sont donc d'avis que l'énoncé actuel ne nécessite pas de note supplémentaire. Ils sont d'ailleurs d'avis que l'on ne peut pas prévoir toutes les situations dans un guide clinique et que d'augmenter</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	davantage les exceptions pourrait encourager un usage non nécessaire des IgIV. Aucune modification n'a donc été apportée au GUO.
À l'onglet DONNÉES INSUFFISANTES, j'écrirais plutôt « données insuffisantes pour conclure »	L'ajout proposé est déjà implicitement présent dans le GUO, cette section regroupant toutes les recommandations d'usage élaborées dans le cadre du projet, et donc, représentant les conclusions de la triangulation des données scientifiques et contextuelles ainsi que des savoirs expérientiels. Aucune modification n'a donc été apportée au GUO à la suite de ce commentaire.
<p>Enfin, à calcul du poids idéal, je crois ici qu'on extrapole, sans données solides. En fait, on veut probablement plutôt écrire « si patient obèse il est probable que le calcul par kilogramme crée une surdose et que l'on devrait plutôt utiliser le poids dosage comme l'on fait avec certaines chimiothérapies ». Devrions-nous en plus donner une équation pour le calcul? Je crois que oui.</p> <p>Il faut être prudent car on sait avec d'autres molécules que l'on a sous-traité les obèses avec ce paradigme.</p>	L'utilisation du poids idéal est prévue sur les formulaires d'ordonnance des IgIV et c'est une notion importante qui mérite d'être mise en valeur selon les membres du comité consultatif. Aucune modification n'a donc été apportée au GUO à la suite de ce commentaire.
3. Transfert des connaissances: <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.</i>	
<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 ?</p> <p>Quant à la diffusion, en réalité elle intéresse les internistes, les immunologues, les infectiologues et évidemment les hématologues.</p>	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
<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 ?</p> <p>Texte envoyé à tous?</p>	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

RÉFÉRENCES

- Barrington KJ et Sankaran K. Position statement: Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (Posted: Jun 1 2007, Reaffirmed: Feb 28 2018) [site Web]. Ottawa, ON : Canadian Paediatric Society (CPS); 2018. Disponible à : <https://www.cps.ca/en/documents/position/hyperbilirubinemia-newborn>.
- BC Provincial Blood Coordinating Office (BC PBCO). Intravenous Immune Globulin (IVIG) Utilization Management Program Recommendations. Vancouver, BC : Provincial Health Services Authority (PHSA); 2018. Disponible à : https://www.pbco.ca/images/Programs/IVIG_Provincial_Program/UMIVIG0007_IVIG_Utilization_Management_Program_Guidelines_V42.pdf.
- Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(7):1167-87.
- Centraal Begeleidingorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO). Blood Transfusion Guideline. Utrecht, Pays-Bas : National Users' Board Sanquin Blood Supply; 2011. Disponible à : http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/blood-transfusion-guideline.pdf.
- De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, De Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, et al. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol* 2010;123(2):96-109.
- Denzin NK et Lincoln YS. Handbook of qualitative research. 2^e éd. Thousand Oaks, CA : Sage; 2000.
- Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Second edition update. Londres, Angleterre : Department of Health; 2011. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>.
- Dignan FL, Clark A, Aitken C, Gilleece M, Jayakar V, Krishnamurthy P, et al. BCSH/BSBMT/UK clinical virology network guideline: Diagnosis and management of common respiratory viral infections in patients undergoing treatment for haematological malignancies or stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2016;173(3):380-93.
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v78-84.
- Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;162(1):25-39.
- Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017;176(3):365-94.

- Evanovitch D, Owens W, McLeod L, Shepherd L. The Ontario Immune Globulin Screening Pilot (IGSP) for Neurology [site Web]. The ORBCoN Report, May 2019. Toronto, ON : Ontario Regional Blood Coordinating Network (ORBCoN); 2019. Disponible à : <http://transfusionontario.org/en/may-2019/>.
- Glauser W. Why do Canadians use so much plasma? CMAJ 2014;186(14):1054.
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: The SHARE initiative. Ann Rheum Dis 2017;76(10):1637-41.
- Héma-Québec. Rapport annuel 2016-2017. Montréal, 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. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2017a;176(3):395-411.
- 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 2017b;177(2):208-20.
- Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. Haematologica 2009;94(4):566-75.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité 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/publications/publications.html>.
- 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/publications/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.
- Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. Am J Hematol 2017;92(7):695-705.
- Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Perrotta S, Del Vecchio GC, Notarangelo LD, et al. Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. Blood Transfus 2017;15(3):259-67.
- Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2018;16(8):1656-64.

- Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, Bakchoul T, Corke S, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol* 2019;185(3):549-62.
- Loggetto SR, Braga JA, Verissimo MP, Bernardo WM, Medeiros L, Hoepers AT. Guidelines on the treatment of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira – 2012. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;35(6):417-27.
- 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>.
- National Collaborating Centre for Cancer (NCCC). Myeloma: Diagnosis and management. NICE Guideline 35. Londres, Angleterre : NCCC; 2016. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Multiple myeloma. Version 2.2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2018. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Jaundice in newborn babies under 28 days. Clinical guideline [CG98]. Londres, Angleterre : NICE; 2016. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/CG98>.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-207.
- New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016;175(5):784-828.
- Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. [Erratum appears in *Br J Haematol*. 2013 Mar;160(6):868 Note: Dosage error in article text]. *Br J Haematol* 2012;159(5):541-64.
- Ozelo MC, Colella MP, de Paula EV, do Nascimento ACKV, Villaça PR, Bernardo WM. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2018. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018;40(1):50-74.
- 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>.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86.

- Queensland Clinical Guidelines (QCG). Neonatal jaundice. Maternity and Neonatal Clinical Guideline. Brisbane, Australie : Queensland Health; 2019. Disponible à : https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0018/142038/g-jaundice.pdf.
- Réseau régional ontarien de coordination du sang (RRoCS). Lignes directrices ontariennes de gestion de l'utilisation de l'Ig – Version 4.0. Dans : Trousse d'utilisation de l'immunoglobuline en Ontario. Toronto, ON : Ministère de la Santé et des Soins de longue durée (MSSLD); 2018. Disponible à : <http://transfusionontario.org/fr/download/trousse-dutilisation-de-limmunoglobuline-en-ontario/>.
- 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/site/eng/9.854786/publication.html>.
- Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018;182(3):344-59.
- Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016;101(7):803-11.
- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015;100(10):1254-66.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 2016;95(9):1435-55.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

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

