

Efficacité, innocuité et modalités d'usage des immunoglobulines en neurologie

Revue systématique

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

Efficacité, innocuité et modalités d'usage des immunoglobulines en neurologie

Revue systématique

Rédigé par

Gaëlle Gernigon, Hélène Guay et
Marie-Claude Breton

Coordination scientifique

Marie-Claude Breton

Sous la direction de

Sylvie Bouchard

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

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteurs

Gaëlle Gernigon, Pharm. D. (mai 2016 à mars 2017)

Hélène Guay, Ph. D. (mai 2016 à mars 2017)

Marie-Claude Breton, Ph. D. (mai 2016 à mars 2017)

Collaborateurs

David Godin, M. Sc. (mai à septembre 2016)

Ann Lévesque, Ph. D. (septembre et octobre 2016)

Jolianne Renaud, M. Sc. (avril 2015 à avril 2016)

Annie Tessier, Ph. D. (avril 2015 à avril 2016)

Coordination scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D. (mai 2016 à mars 2017)

Transfert de connaissances

Mélanie Samson, Ph. D.

Direction scientifique

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

Recherche d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Équipe éditoriale

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-78351-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité, innocuité et modalités d'usage des immunoglobulines en neurologie : revues systématiques. Rapport rédigé par Gaëlle Gernigon, Hélène Guay et Marie-Claude Breton. Québec, Qc : INESSS; 209 p.

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

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes employés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Les lecteurs externes pour ce rapport sont :

Dr Colin Chalk, neurologue, CUSM, Hôpital général de Montréal, professeur agrégé au Département de neurologie et de neurochirurgie de l'Université McGill

D^{re} Annie Dionne, neurologue, CHU de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^{re} Heather Hume, pédiatre, hématologue et oncologue, CHU Sainte-Justine, professeure titulaire de clinique au Département de pédiatrie de l'Université de Montréal

Autre contribution

D^{re} Rosie Scuccimarri, pédiatre rhumatologue à l'Hôpital de Montréal pour enfants et professeure associée au Département de pédiatrie de l'Université McGill

Comité de suivi

M^{me} Sandie Briand, représentante de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

D^r Patrick Labbé, représentant du Comité de médecine transfusionnelle du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

M. Jean Lapierre, représentant d'Héma-Québec

M^{me} Martine Maillé, représentante de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

D^r Rami Massie, représentant de l'Association des neurologues du Québec

D^r Ernest Prigent, représentant du Collège des médecins du Québec

D^r Benjamin Rioux-Massé, représentant des hématologues responsables de banques de sang et de l'Association des médecins hématologues et oncologues du Québec

M^{me} Marie-Hélène Bolduc, représentante de Dystrophie musculaire Canada, division du Québec, et de l'Association des patients atteints de maladies auto-immunes neuromusculaires au Québec

M^{me} Andréanne Trottier, représentante du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

Comité consultatif

M^{me} Chanphalla Lim, infirmière clinicienne, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Hôtel-Dieu de Montréal

M^{me} Louise Desrochers, patiente

D^{re} Sylvie Gosselin, neurologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont

D^r Yves Lapointe, hématologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Hôpital Notre-Dame

D^r Vincent Laroche, hématologue, Centre hospitalier universitaire de Québec, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D^{re} Geneviève Matte, neurologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Hôpital Notre-Dame

D^{re} Amélie Nadeau, neuropédiatre, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont

M^{me} Marie-Claude Trudel, professeure agrégée, Hautes études commerciales, Université de Montréal

D^r Yves Troyanov, rhumatologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteures de ce rapport 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} Annie Dionne : participation aux travaux d'un comité consultatif pour les compagnies Serono et Novartis; financement d'une formation par la compagnie Genzyme; investigatrice principale de plusieurs protocoles de recherche pour Cytokinetics, Teva, Novartis, Biogen et Grifols; co-investigatrice d'une étude des compagnies Pharnext et Roche.

M^{me} Chanphalla Lim : versement d'honoraires dans le cadre d'un prêt de service par la compagnie CSL Behring.

D^{re} Geneviève Matte : financement ou allocation pour un voyage de la part de Genzyme ; financement et versement d'honoraires de compensation significative pour quelque motif que ce soit des compagnies Grifols et CSL Behring; rémunération pour des conférences de la part de Genzyme, Biogen et Allergan; financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche de la part de GlaxoSmithKline, Cytokinetics, Biogen Idec et Grifols.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations 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.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1 Questions clés de recherche	3
1.2 Stratégie de recherche d'information.....	4
1.2.1 Efficacité et innocuité	4
1.2.2 Modalités d'usage.....	5
1.3 Critères de sélection des documents	6
1.4 Sélection des études.....	7
1.5 Extraction des données	7
1.6 Évaluation de la qualité méthodologique des études.....	7
1.7 Analyse et synthèse des données	8
1.8 Appréciation de la preuve	9
1.9 Validation par les pairs.....	9
2 RÉSULTATS.....	10
2.1 Description des études repérées.....	10
2.2 Efficacité des IgIV : mise à jour des revues systématiques publiées par le groupe Cochrane ...	11
2.2.1 Dermatomyosite et polymyosite	11
2.2.2 Myasthénie grave.....	15
2.2.3 Myosite à corps d'inclusion.....	22
2.2.4 Neuropathie motrice multifocale	27
2.2.5 Neuropathies paranéoplasiques	31
2.2.6 Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique.....	31
2.2.7 Sclérose en plaques.....	37
2.2.8 Syndrome de Guillain-Barré.....	47
2.2.9 Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	54
2.3 Efficacité des IgIV : revues systématiques <i>ad hoc</i>	56
2.3.1 Adrénoleucodystrophie	56
2.3.2 Amyotrophie diabétique	58
2.3.3 Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)	60
2.3.4 Encéphalite auto-immune.....	63

2.3.5	Encéphalite de Rasmussen.....	73
2.3.6	Maladie d'Alzheimer	75
2.3.7	Neuromyérite optique.....	77
2.3.8	Neuropathie paraprotéïnémique IgM.....	82
2.3.9	Polyneuropathie des soins intensifs	83
2.3.10	Sclérose latérale amyotrophique	83
2.3.11	Syndrome de la personne raide	83
2.3.12	Syndrome opsomyoclonique	86
2.3.13	Syndrome POEMS	86
2.3.14	Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)	86
2.3.15	Troubles du spectre de l'autisme.....	89
2.4	Effets indésirables des IgIV.....	91
2.4.1	Risque d'effets indésirables estimé dans les revues systématiques du groupe Cochrane avec méta-analyse.....	91
2.4.2	Effets indésirables décrits dans les guides de pratique clinique	91
2.4.3	Effets indésirables décrits dans les monographies	91
2.4.4	Avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration	92
2.4.5	Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec.	93
2.4.6	Synthèse.....	94
2.5	Efficacité des IgSC.....	97
2.5.1	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique.....	97
2.5.2	Neuropathie motrice multifocale	102
2.5.3	Synthèse des données d'efficacité des IgSC	107
2.6	Effets indésirables des IgSC.....	108
2.7	Modalités d'usage des IgIV.....	113
2.7.1	Recommandations sur l'usage des IgIV	113
2.7.2	Dose et fréquence d'administration	117
2.7.3	Contre-indications.....	118
2.7.4	Précautions	118
2.7.5	Durée du traitement	119
2.7.6	Critères d'amorce et d'arrêt	119
2.7.7	Suivi du traitement.....	120
3	DISCUSSION	121
3.1	Bilan des principaux constats	121

3.1.1	Efficacité des IgIV	121
3.1.2	Innocuité des IgIV.....	123
3.1.3	Efficacité des IgSC	124
3.1.4	Innocuité des IgSC.....	124
3.1.5	Modalités d'usage	124
3.2	Forces et limites	124
	CONCLUSION.....	126
	ANNEXE A STRATÉGIE DE RECHERCHE D'INFORMATION SCIENTIFIQUE.....	128
	ANNEXE B CRITERES D'APPRECIATION DE LA QUALITE DES DONNEES SCIENTIFIQUES	149
	ANNEXE C SÉLECTION DES ÉTUDES.....	152
	ANNEXE D RESULTATS DE L'ÉVALUATION DE LA QUALITE METHODOLOGIQUE DES ETUDES.....	167
	ANNEXE E TABLEAUX DES RÉSULTATS : SYNTÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR L'EFFICACITÉ DES IGIV IDENTIFIÉES DANS LES RECOMMANDATIONS CANADIENNES, PAR INDICATION [FEASBY <i>ET AL.</i> , 2007]	176
	ANNEXE F EFFETS INDÉSIRABLES DES IGIV RAPPORTÉS DANS LES MONOGRAPHIES	184
	ANNEXE G CLASSIFICATION DES NIVEAUX DE PREUVE ET DES FORCES DE RECOMMANDATION DES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE.....	187
	ANNEXE H MODALITÉS D'USAGE DES IGIV PROVENANT DES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE ET DES MONOGRAPHIES POUR LES PRÉPARATIONS D'IGIV AYANT UNE INDICATION HOMOLOGUÉE EN NEUROLOGIE.....	190
	RÉFÉRENCES.....	200

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Liste des 25 indications neurologiques (présentées par ordre alphabétique)	2
Tableau 2. Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques.....	6
Tableau 3. Critères d'inclusion et d'exclusion des guides de pratique clinique	7
Tableau 4. Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique.....	9
Tableau 5. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la dermatomyosite et de la polymyosite.....	13
Tableau 6. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de l'exacerbation ou de l'aggravation généralisée de la myasthénie grave	18
Tableau 7. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la myasthénie grave chronique	20
Tableau 8. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la myosite à corps d'inclusion	25
Tableau 9. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo pour le traitement de la neuropathie motrice multifocale	29
Tableau 10. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo pour le traitement de la PIDC.....	33
Tableau 11. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV comparativement aux échanges plasmatiques pour le traitement de la PIDC.....	34
Tableau 12. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV comparativement à la prednisolone pour le traitement de la PIDC.....	34
Tableau 13. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV comparativement à la méthylprednisolone pour le traitement de la PIDC	35
Tableau 14. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la sclérose en plaques.....	41
Tableau 15. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité des IgIV comparativement à d'autres agents (immunosuppresseurs ou immunomodulateurs) pour le traitement de la sclérose en plaques rémittente	45
Tableau 16. Synthèse des résultats d'une méta-analyse et d'une étude sur l'efficacité des IgIV comparativement aux échanges plasmatiques (EP) pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré.....	49
Tableau 17. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité des échanges plasmatiques (EP) suivis des IgIV comparativement aux échanges plasmatiques seuls pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré.....	50
Tableau 18. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité des IgIV comparativement au traitement des symptômes chez des patients atteints du syndrome de Guillain-Barré.....	51
Tableau 19. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité des IgIV comparativement à l'immunoabsorption (IA) pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré	51
Tableau 20. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité de l'immunoabsorption (IA) suivie des IgIV comparativement à l'IA seule pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré	52
Tableau 22. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité d'une dose d'IgIV de 2 g/kg administrée sur 2 jours comparativement à une dose d'IgIV de 2 g/kg administrée sur 5 jours pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré.....	53
Tableau 23. Synthèse des résultats de l'étude sur l'efficacité des IgIV pour le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	55

Tableau 24. Synthèse des résultats de l'étude sur l'efficacité des IgIV dans le traitement de l'adréno-leucodystrophie publiée après les recommandations canadiennes.....	57
Tableau 25. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la neuropathie diabétique publiées après les recommandations canadiennes	59
Tableau 26. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) publiées après les recommandations canadiennes.....	62
Tableau 27. Synthèse des résultats des études sur l'usage des IgIV pour le traitement de l'encéphalite auto-immune, spécifiquement anti-NMDAR.....	65
Tableau 28. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de l'encéphalite de Rasmussen publiées après les recommandations canadiennes.....	74
Tableau 29. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.....	76
Tableau 30. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la neuromyérite optique.....	80
Tableau 31. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement du syndrome de la personne raide publiées après les recommandations canadiennes.....	85
Tableau 32. Synthèse des résultats de l'étude sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de PANDAS publiée après les recommandations canadiennes	88
Tableau 33. Synthèse des résultats de l'étude sur l'efficacité des IgIV pour le traitement du trouble du spectre de l'autisme publiée après les recommandations canadiennes.....	90
Tableau 34. Risque d'effets indésirables liés aux IgIV par rapport au placebo, aux échanges plasmatiques ou aux corticoïdes, à partir des revues systématiques avec ou sans méta-analyse publiées par le groupe Cochrane.....	95
Tableau 35. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgSC pour le traitement de la PIDC..	99
Tableau 36. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgSC pour le traitement de la neuropathie motrice multifocale	104
Tableau 37. Synthèse des résultats des ECRA sur l'innocuité des IgSC pour le traitement de la PIDC ou de la neuropathie motrice multifocale.....	109
Tableau 38. Synthèse des résultats des études quasi expérimentales avant-après sur l'innocuité des IgSC pour le traitement de la PIDC ou de la neuropathie motrice multifocale.....	110
Tableau 39. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'innocuité des IgSC pour le traitement de la PIDC ou de la neuropathie motrice multifocale, par rapport à celle des IgIV.....	112
Tableau 40. Recommandations des GPC sur l'usage des IgIV en neurologie pour les 25 indications retenues.....	114

RÉSUMÉ

Introduction

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

Pour répondre à la demande du MSSS, l'INESSS a adopté une approche collaborative, la mobilisation des connaissances. Cette approche s'appuie sur la triangulation de trois types de données : scientifiques, contextuelles et expérientielles. Le présent rapport, qui s'inscrit dans le cadre de ce mandat, a pour objectif de fournir les données scientifiques quant à l'efficacité, l'innocuité et les modalités d'usage des Ig chez des enfants et des adultes atteints d'une des 25 indications neurologiques retenues.

Méthodes

Revue systématique de la littérature

Afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des Ig chez des enfants et des adultes atteints d'une des 25 indications neurologiques retenues, l'existence de revues systématiques Cochrane a été recherchée, et une mise à jour de ces revues a été réalisée. Dans le cas où aucune revue systématique Cochrane n'était disponible, des revues systématiques *ad hoc* ont été effectuées à partir des études publiées postérieurement au guide de pratique clinique (GPC) canadien [Feasby *et al.*, 2007]. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada, les avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration (FDA) ainsi que le rapport sur les incidents et accidents transfusionnels publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) ont été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité.

Afin de documenter les modalités d'usage des Ig, une recherche de la littérature grise a été effectuée pour repérer les GPC pertinents. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada ont aussi été consultées.

Les recherches documentaires ont été faites dans plusieurs bases de données. On a sélectionné les documents publiés entre janvier 2005 et janvier 2017. La sélection des documents a été effectuée selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux examinateurs. Les données ont ensuite été extraites par un examinateur et validées par un autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

Processus d'appréciation de la preuve scientifique

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

Résultats

Efficacité et innocuité des IgIV

Les revues systématiques de la littérature réalisées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ont concerné 25 indications neurologiques. Toutefois, pour deux indications, soit la sclérose en plaques et la myasthénie grave, les études retenues distinguaient différentes situations cliniques ou formes de la maladie. Ainsi, les résultats portent sur un total de 28 indications.

Un effet bénéfique des IgIV a été observé dans des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ou des méta-analyses d'ECRA, selon un niveau de preuve global jugé :

- élevé pour 2 indications, soit la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et le syndrome de Guillain-Barré;
- modéré pour 1 indication, soit la neuropathie motrice multifocale;
- faible pour 6 indications, soit la dermatomyosite, la myasthénie grave (exacerbation, crise), la polymyosite, la sclérose en plaques rémittente, le syndrome de la personne raide et le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

Pour quatre indications, les résultats d'ECRA ou de méta-analyses d'ECRA n'ont pas montré, selon un niveau de preuve global jugé modéré ou faible, que les IgIV étaient plus efficaces que le placebo ou que l'absence d'intervention. Bien qu'il ne soit pas possible de conclure formellement à l'inefficacité des IgIV, on peut toutefois présumer que leur efficacité n'est pas suffisante dans ces situations. Il s'agit de l'adrénoleucodystrophie, de la maladie d'Alzheimer, de la myosite à corps d'inclusion et de la sclérose en plaques secondaire progressive.

Les données scientifiques ont été jugées insuffisantes pour 14 indications, soit l'amyotrophie diabétique, l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), l'encéphalite auto-immune, l'encéphalite de Rasmussen, la myasthénie grave (traitement d'entretien), la neuromyéélite optique, la neuropathie paranéoplasique, la neuropathie paraprotéïnémique IgM, la polyneuropathie des soins intensifs, la sclérose en plaques progressive primaire, la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome opsomyoclonique, le syndrome polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées (POEMS), les troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS) et le trouble du spectre de l'autisme. En effet, pour ces indications, les données reposent essentiellement sur des séries de cas ou des études de cas, ou sur des ECRA dont les résultats ne permettent pas de formuler une conclusion. Toutefois, parmi ces indications, les résultats des quelques études repérées suggèrent qu'il pourrait y avoir une réponse clinique chez certains patients atteints de l'ADEM, de l'encéphalite de Rasmussen, de la neuromyéélite optique et du syndrome opsomyoclonique. À l'inverse, les résultats suggèrent que les IgIV seraient inefficaces pour traiter la polyneuropathie des soins intensifs et la sclérose latérale amyotrophique.

Il est possible de distinguer deux types d'effets indésirables selon leur caractère de gravité :

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

Efficacité et innocuité des IgSC

La preuve d'efficacité des immunoglobulines sous-cutanées (IgSC) pour le traitement d'indications en neurologie repose principalement sur deux ECRA, réalisés à court terme chez des patients répondeurs aux IgIV, atteints respectivement de PIDC ou de neuropathie motrice multifocale. Le niveau de preuve des données scientifiques pour ces deux indications a été jugé faible.

Les données scientifiques sur l'innocuité des IgSC dans les indications neurologiques sont limitées. Les effets indésirables rapportés dans les études sont principalement locaux et transitoires (érythème, gonflement, douleur, sensibilité au point d'injection, induration cutanée). Aucune réaction grave n'a été observée.

Modalités d'usage

Trois GPC de bonne qualité méthodologique ont été retenus pour documenter les modalités d'usage. Ils proviennent du Canada, de l'Australie et du Royaume-Uni et ils portent sur les IgIV. Leurs conclusions sur les indications pour lesquelles l'usage des IgIV est recommandé ou non recommandé sont convergentes pour la plupart des indications, avec toutefois des conditions d'administration souvent différentes. Pour le traitement initial, les données provenant des GPC concordent pour recommander une dose totale de 2 g/kg de poids réel administrée sur 2 à 5 jours. En revanche, pour le traitement d'entretien, les données sont plus disparates, à la fois concernant les doses à administrer et la fréquence des traitements, mais les trois GPC recommandent de viser la dose minimale efficace ou de tenter de réduire les doses, en augmentant l'intervalle entre deux traitements ou en injectant des doses réduites.

Conclusion

Des données probantes sur l'efficacité des IgIV étaient disponibles pour une minorité d'indications, soit la PIDC, le syndrome de Guillain-Barré et la neuropathie motrice multifocale. À partir des données scientifiques recensées, la majorité des indications ont été associées à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant. Cela s'explique, notamment, par le fait que ces indications sont rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'un ECRA avec un effectif suffisant de patients. L'administration d'IgIV peut être associée à la survenue d'effets indésirables non graves. Des effets indésirables graves, qui se produisent rarement, ont toutefois été rapportés. Les données scientifiques retenues pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des IgSC pour des indications neurologiques sont de faible niveau de preuve, et elles concernent uniquement la PIDC et la neuropathie motrice multifocale.

SUMMARY

Efficacy, safety and conditions of use of immunoglobulins in neurology: Systematic reviews

Introduction

Non-specific human immunoglobulin (Ig) preparations are stable products extracted from human plasma. They are expensive, their supply varies, and their use in Québec has been steadily increasing for many years, mostly for neurological indications. In addition to these issues was the concern of Québec's Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) to the effect that there was a lack of recommendations concerning the use of Igs in the treatment of most of the neurological indications. As part of the Clinical Relevance Project, the ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to develop clinical recommendations regarding the use of Igs in neurology in the form of an optimal usage guide (OUG).

For the purpose of the MSSS's request, INESSS used a collaborative approach, knowledge mobilization. It is based on the triangulation of three types of data: scientific, contextual and experiential. The present report, which stems from that request, is aimed at providing scientific data on the efficacy, safety and conditions of use of Igs in children and adults with one of the 25 neurological indications selected.

Methods

Systematic literature reviews

To evaluate the efficacy and safety of Igs in children and adults with one of the 25 neurological indications selected, a search was performed for Cochrane systematic reviews, and an update of these reviews was carried out. When no Cochrane systematic review was available, ad hoc systematic reviews were undertaken of studies published after the Canadian clinical practice guidelines (CPGs) [Feasby et al., 2007]. The official product monographs for Health Canada-approved Igs, Health Canada and Food and Drug Administration (FDA) advisories, and the transfusion accident and incident report published by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) were consulted to complete the search concerning safety.

To document the conditions of use of Igs, we searched the grey literature for the relevant CPGs and consulted the official product monographs for Health Canada-approved Igs.

Literature searches were conducted in several databases. We selected items published between January 2005 and January 2017. Publications were selected according to predefined exclusion and inclusion criteria. The quality of the publications selected was assessed with the appropriate tools. These steps were performed independently by two reviewers. The data were then extracted by one reviewer and validated by the other. The results were presented in tables and summarized in the form of an analytical narrative synthesis.

Process for evaluating scientific evidence

The main efficacy results reported in the studies selected are presented as brief statements of the scientific evidence. An overall level of scientific evidence was assigned to each statement of evidence using a four-level scale (high, moderate, low and insufficient).

Results

Efficacy and safety of IVIGs

The systematic literature reviews performed to evaluate the efficacy and safety of intravenous immunoglobulins (IVIGs) concerned 25 neurological indications. However, for two of these indications, multiple sclerosis and myasthenia gravis, the studies selected distinguished different clinical situations or forms of the disease. Consequently, the results concern a total of 28 indications.

IVIGs were found to have a beneficial effect in randomized clinical trials (RCTs) or meta-analyses of RCTs, based on an overall level of evidence considered:

- High for two indications, namely, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) and Guillain-Barré syndrome;
- Moderate for one indication, namely, multifocal motor neuropathy;
- Low for six indications, namely, dermatomyositis, myasthenia gravis (exacerbation, crises), polymyositis, remitting multiple sclerosis, stiff person syndrome, and Lambert-Eaton myasthenic syndrome.

For four indications, the results of RCTs or meta-analyses of RCTs did not show IVIGs to be more efficacious than placebo or no intervention, based on an overall level of evidence considered moderate or low. Although it cannot be formally concluded that IVIGs are ineffective, it can be assumed that their efficacy is inadequate in these situations. They are adrenoleukodystrophy, Alzheimer's disease, inclusion body myositis, and progressive-secondary multiple sclerosis.

The scientific data were considered insufficient for the following 14 indications: diabetic amyotrophy, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), autoimmune encephalitis, Rasmussen's encephalitis, myasthenia gravis (maintenance therapy), neuromyelitis optica, paraneoplastic neuropathy, IgM paraproteinemic neuropathy, intensive care polyneuropathy, primary-progressive multiple sclerosis, lateral amyotrophic sclerosis, opsomyoclonus syndrome, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes (POEMS) syndrome, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS), and autism spectrum disorder. Indeed, for these indications, the data are based mainly on case series or case studies, or on RCTs whose results do not permit a conclusion. On the one hand, the results of some of the studies identified do suggest that certain patients with ADEM, Rasmussen's encephalitis, neuromyelitis optica or opsomyoclonus syndrome may experience a clinical response. On the other hand, the results suggest that IVIGs are ineffective for treating intensive care polyneuropathy and lateral amyotrophic sclerosis.

Two types of adverse effects can be distinguished, based on their severity:

- The most common nonserious adverse effects include post-IVIG headache, nonhemolytic febrile reaction, chills, rash, minor allergic reaction, asthenia, nausea, vomiting, flu-like symptoms and atypical pain.
- Serious adverse effects, which are usually rare, include major allergic reaction, thromboembolic reactions, delayed or immediate hemolytic reaction, transfusion-related hypertension or hypotension, aseptic meningitis, transfusion-related acute lung injury, transfusion-associated circulatory overload and acute renal failure.

Efficacy and safety of SCIGs

The efficacy evidence for subcutaneous immunoglobulins (SCIGs) for the treatment of neurological indications is based mainly on two short-term RCTs involving IVIg responders with, respectively, CIDP or multifocal motor neuropathy. The level of evidence of the scientific data for these indications was considered low.

The scientific data for the safety of SCIGs in neurological indications is limited. The adverse effects reported in the studies are mainly local and transient (redness, swelling, pain and tenderness at the injection site, skin induration). No severe reactions were observed.

Conditions of use

Three CPGs of good methodological quality were selected for documenting the conditions of use of immunoglobulins. They are from Canada, Australia and the United Kingdom and concern IVIGs. Their conclusions regarding the indications for which IVIGs are or are not recommended converge for most of the indications, although the details for administering them are often different. For initial therapy, the data from the CPGs are in agreement for recommending a total dose of 2 g/kg of actual weight administered over 2 to 5 days. On the other hand, for maintenance therapy, the data are more divergent, both with respect to the doses to be administered and the frequency of the treatments, but all three CPGs recommend aiming for the minimum effective dose and trying to reduce the doses by increasing the interval between treatments or injecting lower doses.

Conclusion

Efficacy evidence for IVIGs was available for a minority of the indications, namely, CIDP, Guillain-Barré syndrome and multifocal motor neuropathy. Based on the scientific data reviewed, most of the indications were associated with a level of evidence considered 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 of them in which there is a sufficient number of patients. The administration of IVIGs may be associated with the occurrence of nonserious adverse effects. Serious adverse effects, which are rare, have nonetheless been reported. The scientific data selected to evaluate the efficacy and safety of SCIGs for neurological indications are of a low level of evidence, and they concern only CIDP and multifocal motor neuropathy.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAEM	American Association of Electrodiagnostic Medicine
ABC	<i>Aberrant Behavior Checklist</i>
ADAS-ADL	<i>Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living</i>
ADAS-Cog	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognition</i>
ADEM	<i>Acute disseminated encephalomyelitis</i>
ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
AGTLC	Acides gras à très longues chaînes
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR	<i>Assessment of Multiple Systematic Reviews</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CASPR2	<i>Contactin-associated protein-2</i>
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CY-BOCS	<i>Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale</i>
CYC	Cyclophosphamide
DAP	Diaminopyridine
DoH	Department of Health (Royaume-Uni)
DM	Différence moyenne
DMP	Différence de moyenne pondérée
DMS	Différence moyenne standardisée
ECRA	Essai clinique à répartition aléatoire
EDSS	<i>Expanded Disease Status Scale</i>
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EI	Effet indésirable
EIG	Effet indésirable grave
ET	Écart type
ETMI	Évaluation des technologies et des modes d'intervention
EVA	Échelle visuelle analogique
FDA	Food and Drug Administration
GAD	<i>Glutamic acid decarboxylase</i>

GIN	Guidelines International Network
GNDS	<i>Guy's Neurological Disability Score</i>
GPC	Guide de pratique clinique
GRADE	<i>Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i>
GUO	Guide d'usage optimal
HAS	Haute Autorité de Santé
HPT	<i>Hole Peg Test</i>
IC	Intervalle de confiance
Ig	Préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IgSC	Immunoglobulines sous-cutanées
IMC	Indice de masse corporelle
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INCAT	<i>Inflammatory Neuropathy Causes and Treatment</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
LGI1	<i>Glioma-inactivated protein-1 (LGI1)</i>
MAG	<i>Myelin-associated-glycoprotein</i>
MAUDE	<i>Manufacturer and User Facility Device Experience</i>
MG-ADL	<i>Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living</i>
MGQOL	<i>Myasthenia Gravis Quality Of Life</i>
MMS	<i>Myasthenic Muscle Score</i>
MMT	<i>Manual Muscle Test</i>
MRC	Medical Research Council
mRS	<i>Modified Rankin Scale</i>
MSSLD	Ministère de la Santé et des Soins de longue durée (Ontario)
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec)
MVIC	<i>Maximum Voluntary Isometric Contraction</i>
MWT	<i>Meter walk test</i>
NBA	National Blood Authority (Australie)
n.d.	Non disponible
n.p.	Non précisé

n.s.	Non significatif
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NHS	National Health Service
NINDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NIS	<i>Neurological Impairment Scale</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDAR	<i>N-methyl-D-aspartate</i> receptor
NSS	<i>Neuromuscular Symptom Score</i>
ODSS	<i>Overall Disability Sum Score</i>
ONLS	<i>Overall Neuropathy Limitation Scale</i>
PANDAS	<i>Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections</i>
PCPC	<i>Pediatric Cerebral Performance Category</i>
PGICS	<i>Patient Global Impression of Change Score</i>
PICO	Population à l'étude, intervention, comparateurs, résultats d'intérêt – <i>outcomes</i>
PIDC	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique
POEMS	<i>Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes</i>
PP	<i>Per protocol</i>
QMGS	<i>Quantitative Myasthenia Gravis Score</i>
QMT	<i>Quantitative Muscle Testing</i>
RC	Rapport des cotes
RRoCS	Réseau régional ontarien de coordination du sang
RTI	Ratio de taux d'incidence
RTX	Rituximab
SC	Sous-cutané
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNRS	<i>Scripps Neurological Rating Scale</i>
s.o.	Sans objet
SUCRA	<i>Surface under the cumulative ranking curve</i>
TOC	Trouble obsessionnel compulsif

INTRODUCTION

Les préparations d'immunoglobulines (Ig) humaines non spécifiques sont des produits sanguins stables, obtenus le plus souvent par fractionnement à partir du plasma humain, procédé particulièrement coûteux. À défaut de laboratoire réalisant ce procédé au Canada, l'approvisionnement en Ig doit être fait auprès de fournisseurs externes, la plupart établis aux États-Unis, avec pour conséquence un approvisionnement variable et à coût élevé, fluctuant suivant le taux de change. De plus, comme la disponibilité du plasma dépend des dons de sang, parfois insuffisants, une pénurie pourrait survenir.

Au Québec, la presque totalité des Ig sont administrées par voie intraveineuse (IgIV). Une augmentation constante de l'usage des IgIV a été constatée depuis de nombreuses années (+ 455 % entre 1998 et 2014), et ce, majoritairement pour des indications neurologiques [Héma-Québec, 2014]. Cependant, pour la plupart de ces indications neurologiques, qui par ailleurs ne sont pas homologuées par Santé Canada, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) a constaté une insuffisance de recommandations. Or, en raison du coût élevé des IgIV, du risque de pénurie et de l'augmentation de la demande, il importe d'assurer une utilisation judicieuse de cette ressource afin qu'elle soit disponible pour les patients dont la survie ou la qualité de vie en dépend. C'est pourquoi le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), à la suggestion du CCNMT, a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'élaborer des recommandations relatives à l'usage optimal des IgIV en neurologie.

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

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

- l'efficacité et l'innocuité des IgIV pour le traitement de 25 indications neurologiques;
- l'efficacité et l'innocuité des Ig administrées par voie sous-cutanée (IgSC) pour le traitement de ces mêmes 25 indications neurologiques;
- les modalités d'usage optimal des IgIV.

1 MÉTHODOLOGIE

Des revues systématiques de la littérature ont été effectuées afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des IgIV et des IgSC en neurologie. De plus, une recherche systématique de la littérature a été faite afin de repérer les guides de pratique clinique (GPC) portant sur les modalités d'usage des IgIV. La méthodologie appliquée pour réaliser la revue systématique respecte les normes de production des revues systématiques de l'INESSS [2013].

En tout, 25 indications neurologiques ont été étudiées. Elles correspondent à 21 indications retenues dans le GPC canadien sur l'usage des IgIV en neurologie [Feasby *et al.*, 2007]¹. Quatre autres indications pour lesquelles des données ont été publiées récemment ont été ajoutées : encéphalite auto-immune, maladie d'Alzheimer, neuropathie paranéoplasique et neuromyérite optique (tableau 1).

Tableau 1. Liste des 25 indications neurologiques (présentées par ordre alphabétique)

Indications neurologiques
1. Adrénoleucodystrophie
2. Amyotrophie diabétique
3. Dermatomyosite
4. Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)
5. Encéphalite auto-immune
6. Encéphalite de Rasmussen
7. Maladie d'Alzheimer
8. Myasthénie grave
9. Myosite à corps d'inclusion
10. Neuromyérite optique
11. Neuropathie motrice multifocale
12. Neuropathie paranéoplasique
13. Neuropathie paraprotéïnémique IgM
14. Polymyosite
15. Polyneuropathie des soins intensifs
16. Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)
17. Sclérose en plaques
18. Sclérose latérale amyotrophique
19. Syndrome de Guillain-Barré
20. Syndrome de la personne raide
21. Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton
22. Syndrome opsomyoclonique
23. Syndrome polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées (POEMS)
24. Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)
25. Trouble du spectre de l'autisme

¹ L'épilepsie infantile réfractaire n'a pas été retenue, car elle regroupe plusieurs syndromes hétérogènes du point de vue physiopathologique.

1.1 Questions clés de recherche

Les questions clés de recherche ont été, de manière générale, formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO (population à l'étude, intervention, comparateurs, résultats d'intérêt – *outcomes*).

Efficacité et innocuité

Question 1

Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes atteints d'une des 25 indications neurologiques retenues?

Question 2

Quels sont les effets indésirables associés à l'administration d'IgIV chez des enfants et des adultes atteints d'une des 25 indications neurologiques retenues?

Question 3

Quelle est l'efficacité des IgSC, comparativement aux IgIV ou à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes atteints d'une des 25 indications neurologiques retenues?

Question 4

Quels sont les effets indésirables associés à l'administration d'IgSC chez des enfants et des adultes atteints d'une des 25 indications neurologiques retenues?

Modalités d'usage

Question 5

Quelles sont les modalités d'usage des IgIV?

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

1.2 Stratégie de recherche d'information

Les stratégies de recherche d'information scientifique pour répondre aux questions clés de recherche 1 à 4 ont été élaborées en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer le nombre des biais de divulgation, la recherche de l'information a été effectuée dans plusieurs bases de données (questions 1 à 5). Seules les publications en français ou en anglais ont été retenues. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres études pertinentes. Le moteur de recherche Google a également été interrogé. Les différentes stratégies de recherche d'information pour répondre aux questions 1 à 5 sont décrites en détail à l'annexe A du présent document.

1.2.1 Efficacité et innocuité

1.2.1.1 Questions 1 et 2 : IgIV

Pour répondre à la question clé de recherche 1 sur l'efficacité des IgIV concernant les 25 indications neurologiques retenues, une recherche préliminaire de littérature a été effectuée en vue de repérer les revues systématiques existantes réalisées par le groupe Cochrane. Pour ce faire, la base de données *Cochrane Database of Systematic Reviews* a été consultée. Lorsqu'une revue systématique de bonne qualité, produite à partir de janvier 2010 (2010 à 2015 ou 2016 selon les indications²) et répondant entièrement à la question clé de recherche 1 a été repérée, celle-ci a été retenue (afin d'obtenir plus d'information sur la qualité méthodologique, se référer à la section 1.6). Afin de s'assurer qu'aucune nouvelle étude primaire pertinente n'a été réalisée depuis sa publication, une mise à jour de la revue systématique existante a été effectuée. Pour la mise à jour, la recherche documentaire a été limitée aux essais cliniques avec répartition aléatoire (ECRA).

Dans le cas où aucune revue systématique Cochrane n'était disponible, ou lorsque les revues systématiques repérées ne couvraient pas l'ensemble des éléments de la question clé de recherche 1, une revue systématique *ad hoc* a été réalisée à partir des études publiées postérieurement au GPC canadien [Feasby *et al.*, 2007], soit entre janvier 2005 et janvier 2017. Étant donné que peu d'études étaient disponibles et qu'elles étaient hétérogènes sur le plan méthodologique, aucune exclusion fondée sur le devis de l'étude et sur des critères de qualité méthodologique n'a été effectuée. Toutefois, lorsqu'un ECRA était repéré, les études dont le devis était de force moindre n'ont pas été considérées. Les études rapportées dans la revue systématique réalisée dans le GPC canadien ont également été retenues.

Pour les mises à jour des revues systématiques Cochrane et les revues systématiques *ad hoc*, la recherche d'information scientifique a été faite dans les bases de données suivantes : MEDLINE (*PubMed*), *Embase*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* et *Health Technology Assessment*.

Pour répondre à la question clé de recherche 2, l'évaluation de l'innocuité des IgIV a été réalisée à partir des résultats des revues Cochrane avec méta-analyse qui ont estimé le risque d'effets indésirables liés aux IgIV par rapport au placebo ou à un traitement actif, et de l'information recensée dans les GPC retenus pour documenter les modalités d'usage (paragraphe 1.2.2).

² Les recherches documentaires ont été effectuées à des périodes différentes selon les indications étudiées.

Les monographies officielles des préparations d'IgIV homologuées par Santé Canada, les avis de Santé Canada, la base de données de la *Manufacturer and User Facility Device Experience* (MAUDE) de la Food and Drug Administration (FDA) ainsi que le rapport sur les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec, publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), ont été consultés pour compléter cette évaluation.

1.2.1.2 Questions 3 et 4 : IgSC

Pour répondre à la question clé de recherche 3 sur l'efficacité des IgSC, une revue systématique des études publiées entre janvier 2005 et janvier 2017, et concernant les 25 indications neurologiques retenues, a été réalisée. La recherche d'information scientifique a été effectuée dans les bases de données suivantes : MEDLINE (*PubMed*), *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment* et CINAHL. La recherche documentaire a été centrée sur les ECRA. Toutefois, comme peu d'ECRA ont été repérés, elle a été étendue aux études quasi expérimentales comparatives avant-après afin de mieux cerner les enjeux liés à l'efficacité des IgSC en neurologie. Pour répondre à la question clé de recherche 4 sur l'évaluation de l'innocuité des IgSC, la même stratégie que celle décrite ci-dessus pour les IgIV a été appliquée.

1.2.2 Modalités d'usage

Puisque la question clé de recherche 5 ne concernait ni l'efficacité ni l'innocuité, la recherche documentaire a été limitée aux GPC publiés entre janvier 2012 et janvier 2016. La sélection de la littérature a été effectuée dans les bases de données suivantes : MEDLINE (*PubMed*), *Embase* et CINAHL, et en consultant les sites Web des agences d'évaluation des technologies et des associations, dont : International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), National Health and Medical Research Council (NHMRC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Haute Autorité de Santé (HAS), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) de même que les sites Web des ordres professionnels et des revues professionnelles publiées au Québec. Les sites répertorient des guides de pratique, dont le réseau GIN (Guidelines International Network), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) et le centre d'échange d'information National Guideline Clearinghouse de l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ont aussi été examinés. De plus, les parties prenantes participant au projet ont été consultées afin de s'assurer que tous les documents pertinents avaient été repérés.

Le moteur de recherche Google a été interrogé afin de trouver des documents provenant des agences réglementaires nord-américaines (Santé Canada et la FDA), des lignes directrices provenant de sociétés savantes reconnues dans le domaine ou des documents rédigés par des associations, ordres professionnels ou autres organisations du Québec, y inclus le MSSS, l'INSPQ et Héma-Québec. Les monographies officielles des préparations d'IgIV homologuées par Santé Canada ont aussi été consultées.

1.3 Critères de sélection des documents

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

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants et adultes atteints d'une des 25 indications mentionnées au tableau 1
INTERVENTIONS	<p>Questions 1 et 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunoglobulines humaines non spécifiques intraveineuses <p>Questions 3 et 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunoglobulines humaines non spécifiques sous-cutanées
COMPARATEUR	<p>Questions 1 et 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placébo ▪ Autres agents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs <p>Questions 3 et 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placébo ▪ Immunoglobulines humaines non spécifiques intraveineuses
RÉSULTATS	<p>Questions 1 et 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Force musculaire ▪ Taux de rechute ▪ Temps avant rechute ▪ Progression de la maladie ▪ Capacité pulmonaire ▪ Capacité/incapacité fonctionnelle ▪ Temps de déglutition <p>Questions 2 et 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amplitude de déglutition ▪ Symptômes et capacités fonctionnelles ▪ Qualité de vie ▪ Fréquence des crises convulsives ▪ Autres critères pertinents pour l'affection considérée ▪ Effets indésirables
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE¹	<p>Questions 1 et 2</p> <p><i>Mise à jour des revues systématiques Cochrane :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) <p><i>Nouvelles revues systématiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Revues systématiques comportant ou non une méta-analyse ▪ ECRA ou essais cliniques à répartition non aléatoire ▪ Études observationnelles (étude de cohorte et étude cas témoin) ▪ Séries de cas et études de cas <p>Questions 3 et 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Revues systématiques comportant ou non une méta-analyse ▪ ECRA ▪ Études quasi expérimentales comparatives avant-après
ANNÉES DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Janvier 2005 à janvier 2017
Critères d'exclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sujets non humains
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Études ayant recours aux interventions multimodales et dans lesquelles il est impossible de reconnaître les résultats attribuables à l'utilisation des Ig².
LANGUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres que le français et l'anglais
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune exclusion

1. Le type de plan (devis) d'étude recherché varie selon les questions de recherche, puisqu'il a été prévu de procéder en suivant un processus itératif basé sur la pertinence et la qualité de l'information trouvée, suivant la hiérarchie du type d'étude le plus optimal (annexe B). Pour la revue systématique sur l'encéphalite auto-immune, la sélection des études a été effectuée en tenant compte du nombre de participants compte tenu du nombre élevé d'études de cas et de séries de cas recensées. Ainsi, seules les études incluant 10 patients ou plus ont été retenues.

2. Pour la revue systématique sur l'encéphalite auto-immune, toutes les études repérées avaient recours à des interventions multimodales. Elles n'ont pas été exclues sur la base de ce critère car, dans cette pathologie grave marquée par un risque de détérioration rapide de l'état des patients, les traitements sont toujours associés.

Tableau 3. Critères d’inclusion et d’exclusion des guides de pratique clinique

Critères									
POPULATION	▪ Enfants et adultes atteints d’une des 25 indications mentionnées au tableau 1								
INTERVENTION	▪ Immunoglobulines humaines non spécifiques intraveineuses								
RÉSULTATS	<table border="0"> <tr> <td>▪ Recommandations d’usage</td> <td>▪ Durée du traitement</td> </tr> <tr> <td>▪ Doses et fréquence d’administration</td> <td>▪ Critères d’amorce</td> </tr> <tr> <td>▪ Contre-indications</td> <td>▪ Critères d’évaluation</td> </tr> <tr> <td>▪ Précautions</td> <td>▪ Critères d’arrêt du traitement</td> </tr> </table>	▪ Recommandations d’usage	▪ Durée du traitement	▪ Doses et fréquence d’administration	▪ Critères d’amorce	▪ Contre-indications	▪ Critères d’évaluation	▪ Précautions	▪ Critères d’arrêt du traitement
▪ Recommandations d’usage	▪ Durée du traitement								
▪ Doses et fréquence d’administration	▪ Critères d’amorce								
▪ Contre-indications	▪ Critères d’évaluation								
▪ Précautions	▪ Critères d’arrêt du traitement								
TYPE DE PLAN (DEVIS) D’ÉTUDE	▪ Guides de pratique clinique								
ANNÉES DE PUBLICATION	▪ Janvier 2012 à janvier 2017								
Critères d’exclusion									
POPULATION	▪ Sujets non humains								
INTERVENTION	▪ Documents ne comportant aucune recommandation sur l’usage des IgIV pour le traitement des indications neurologiques ciblées.								
LANGUE	▪ Autres que le français et l’anglais								
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	▪ Documents dont la qualité méthodologique est jugée faible à l’aide de la grille d’évaluation AGREE II (<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>)								

1.4 Sélection des études

La sélection des documents répertoriés par la recherche de l’information scientifique et de la littérature grise a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs, selon les critères de sélection présentés précédemment. Les divergences d’opinions ont été réglées en considérant l’avis d’un troisième examinateur. L’information issue de la littérature grise a également été traitée de façon indépendante par deux examinateurs. En cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue.

1.5 Extraction des données

L’extraction des données a été effectuée par un examinateur à l’aide de formulaires d’extraction préétablis et préalablement testés sur quelques études afin d’en assurer la validité. Les données ont été validées par un deuxième examinateur. Lorsqu’une revue systématique de la littérature était disponible mais qu’aucune méta-analyse n’avait été réalisée ou que les résultats des études primaires n’étaient pas suffisamment détaillés, les données ont été extraites à partir des études primaires et non de la revue systématique afin de donner un portrait complet et précis des données disponibles.

1.6 Évaluation de la qualité méthodologique des études

L’évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été faite de façon indépendante par deux examinateurs. Les grilles ou outils d’évaluation de la qualité méthodologique employés sont les suivants :

- la grille *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR) [Shea *et al.*, 2007] pour les revues systématiques;

- la liste *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* [2013] pour les ECRA³;
- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour les études quasi expérimentales avant-après [ASPC, 2014];
- l'instrument AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) [Brouwers et al., 2010] pour évaluer les guides de pratique clinique.

Dans le cadre de ce projet, en tenant compte des résultats des deux évaluateurs :

- l'évaluation d'une revue systématique était jugée de qualité méthodologique bonne, moyenne, faible ou très faible à partir des réponses aux 11 questions de la grille AMSTAR basée sur une appréciation globale par consensus;
- l'évaluation d'un ECRA était jugée de bonne qualité méthodologique à partir d'une réponse positive aux 6 questions de la grille CASP relatives aux ECRA ; de qualité méthodologique moyenne à partir d'une réponse positive à 4 ou 5 des 6 questions ; de faible qualité méthodologique à partir d'une réponse positive à 3 ou 4 des 6 questions ; de très faible qualité méthodologique à partir d'une réponse positive à 2 ou moins des 6 questions;
- l'évaluation d'une étude quasi expérimentale comparative avant-après, à partir de l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'ASPC, était jugée de qualité méthodologique élevée si, la plupart des 12 éléments de l'outil étaient classés dans la catégorie « Forte » et qu'aucun élément n'était classé dans la catégorie « Faible » ; de qualité méthodologique moyenne si le 4^e ou le 11^e élément était classé au moins dans la catégorie « Modérée » et que les autres éléments, classés dans la catégorie « Faible » ou « Modérée », ne suffisaient pas à compromettre la validité interne de l'étude ; de qualité méthodologique faible si le 4^e ou le 11^e élément était classé dans la catégorie « Faible » ou si d'autres éléments classés dans cette catégorie suffisaient à compromettre la capacité d'exclure d'autres explications quant aux constatations et à tirer une conclusion relative à l'association entre l'exposition et le résultat étudié;
- l'évaluation des GPC à partir de la grille AGREE II était jugée de bonne qualité méthodologique, avec un score global fixé arbitrairement à 75 % ou plus; était jugée de qualité modérée avec un score global de 50 % à 74 %; était jugé de faible qualité avec un score global de 25 % à 49 %; était jugé de très faible qualité avec un score global de moins de 24 %.

La qualité méthodologique des séries de cas et des études de cas n'a pas été formellement évaluée. Les désaccords ont été réglés par consensus ou, à défaut de consensus, en considérant l'avis d'un troisième examinateur.

1.7 Analyse et synthèse des données

Les résultats d'intérêt ont été extraits et synthétisés sous forme de tableaux. L'ensemble des données ont été analysées et présentées en fonction des paramètres de résultat d'intérêt sous forme d'une synthèse narrative analytique.

³ La grille CASP pour les études de cohorte ou pour les études cas témoin aurait été employée, le cas échéant, mais aucune étude ayant ce type de devis n'a été retenue pour ce projet.

1.8 Appréciation de la preuve

L'appréciation de la preuve scientifique a reposé sur le jugement portant sur l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères suivants : les limites méthodologiques des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation, qui ont été établis pour juger de la qualité des données scientifiques, sont décrits à l'annexe B. Pour appuyer les énoncés scientifiques relatifs à l'efficacité des IgIV, 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 en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques (tableau 4). 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 4. Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

Niveau de preuve	Définition
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera 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 selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données sera affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données sera 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 à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ils ne peuvent tirer de conclusion à partir des données présentées.

1.9 Validation par les pairs

Le rapport préliminaire des résultats a été transmis à trois lecteurs externes. Les commentaires de ces lecteurs ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final.

2 RÉSULTATS

2.1 Description des études repérées

La recherche de l'information scientifique 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 répertorier :

- 9 revues systématiques Cochrane sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV, par rapport à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, pour le traitement de 10 indications neurologiques⁴. La mise à jour de ces revues a permis de répertorier 2 267 références (doublons retirés) desquelles ont été retenus 5 ECRA et 4 revues systématiques. Pour les 15 autres indications, la recherche de l'information scientifique, y inclus les études repérées par examen des références, a permis de répertorier 1 393 références (doublons retirés) desquelles 35 études ont été retenues : 3 ECRA, 3 études quasi expérimentales avant-après, 20 séries de cas, 8 études de cas et 1 revue systématique.
- 470 références (doublons retirés) sur l'efficacité et l'innocuité des IgSC, desquelles ont été retenus 3 ECRA, 1 méta-analyse et 7 études quasi expérimentales avant-après.
- 165 références (doublons retirés), desquelles ont été retenus 3 GPC. Ces trois documents de bonne qualité méthodologique portent sur les IgIV, et ils proviennent du Canada [Feasby *et al.*, 2007], de l'Australie [NBA, 2012] et du Royaume-Uni [DoH, 2012]. Le GPC du Canada a été retenu bien qu'il soit antérieur à 2012 (borne inférieure pour les critères de sélection des GPC), car il s'agit d'un document de référence dans les différentes provinces canadiennes, dont le Québec.

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

⁴ Une revue systématique a été retenue bien qu'elle soit antérieure à 2010 (borne inférieure pour les critères de sélection des revues Cochrane), car il s'agissait d'une référence incontournable [Van Schaik *et al.*, 2005].

2.2 Efficacité des IgIV : mise à jour des revues systématiques publiées par le groupe Cochrane

2.2.1 Dermatomyosite et polymyosite

2.2.1.1 Revue systématique publiée par le groupe Cochrane

Une revue systématique réalisée par le groupe Cochrane en 2012 [Gordon *et al.*, 2012] avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs dans les cas de dermatomyosite et de polymyosite. Parmi les 10 ECRA sélectionnés par les auteurs, un seul portait sur les IgIV pour traiter les patients atteints de la dermatomyosite [Dalakas *et al.*, 1993] et aucun sur les IgIV pour traiter la polymyosite. Pour les besoins de la présente revue systématique, les résultats complets de cette unique étude repérée ont été extraits à partir de l'article original (tableau 5).

Il s'agit d'un ECRA croisé, en double insu, réalisé chez 15 patients atteints de dermatomyosite confirmée par biopsie, réfractaires à la prednisolone et aux autres traitements immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide) [Dalakas *et al.*, 1993]. L'étude s'est déroulée sur 3 mois et, après une période d'élimination de 1 mois, les patients avaient le choix de changer ou non de groupe pour 3 mois supplémentaires. La comparaison a porté sur les IgIV (2 g/kg sur 2 jours) par rapport au placebo, administrées une fois par mois pendant 3 mois. Les patients des deux groupes ont continué à recevoir de la prednisone (dose quotidienne moyenne 25 mg) pendant toute la durée de l'étude. Après 3 mois, les 8 patients du groupe IgIV ont amélioré leur force musculaire mesurée sur le score *Medical Research Council (MRC) scale* et leurs symptômes neuromusculaires mesurés sur le score *Neuromuscular symptom score (NSS)* alors qu'aucune amélioration n'a été observée chez les 7 patients du groupe placebo. La différence entre les groupes a été testée sur la valeur de ces scores à 3 mois et non sur la variation entre 0 et 3 mois, et elle montre un écart statistiquement significatif en faveur des IgIV ($p < 0,018$ pour le score MRC et $p < 0,035$ pour le score NSS). Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

2.2.1.2 Mise à jour de la revue Cochrane

La mise à jour de la recherche documentaire employée pour la revue de Gordon et ses collaborateurs [2012] a permis de repérer un seul ECRA [Miyasaka *et al.*, 2012]. Il s'agit d'un ECRA croisé, en double insu, qui a comparé les IgIV (traitement unique de 2 g/kg sur 5 jours) au placebo chez 26 patients atteints de dermatomyosite ($n = 10$) ou de polymyosite ($n = 16$) selon les critères diagnostiques de Bohan et Peter (1975) [Bohan et Peter, 1975a; 1975b]. Seuls les patients présentant une résistance aux corticostéroïdes, confirmée à l'issue d'une période de pré-inclusion de 6 semaines, ont été inclus. L'étude s'est déroulée sur deux périodes de 8 semaines. L'analyse principale des résultats a porté sur la première période, et elle a consisté en une comparaison intragroupe de la valeur des paramètres de résultat mesurés avant traitement et après 8 semaines, chez les patients traités par IgIV. Une comparaison a été effectuée entre les groupes IgIV et placebo dans une analyse subsidiaire. Les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative intragroupe de la force musculaire selon le score *Manual muscle test (MMT)* chez les patients qui avaient reçu des IgIV (tableau 5). Une amélioration statistiquement significative intragroupe a également été observée chez les patients qui avaient reçu le placebo. La comparaison intergroupe entre les IgIV et le placebo ne montre toutefois pas de différence statistiquement significative. Les résultats portant sur les paramètres secondaires

(score d'activités de la vie quotidienne et taux sérique de créatine kinase) ont également montré des améliorations statistiquement significatives intragroupes, mais une absence de différence statistiquement significative intergroupe entre les IgIV et le placebo. Une analyse exploratoire a par ailleurs été conduite sur la dysphagie. Dans le groupe IgIV, 7 patients sur 12 présentaient des symptômes de dysphagie avant traitement par rapport à 2 sur 14 dans le groupe placebo. Après 8 semaines, 5 patients sur 7 du groupe IgIV n'avaient plus de symptômes, alors que 2 patients sur 14 du groupe placebo avaient toujours des symptômes. La différence entre les groupes IgIV et placebo n'a pas été statistiquement significative ($p = 0,1667$). Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

2.2.1.3 Synthèse

La preuve d'efficacité des IgIV pour le traitement des patients atteints de dermatomyosite et de polymyosite repose sur 2 ECRA de qualité méthodologique moyenne, réalisés sur de faibles effectifs de patients réfractaires aux corticostéroïdes. Le premier [Dalakas *et al.*, 1993] porte uniquement sur des patients atteints de dermatomyosite, et il a montré une différence statistiquement significative de la force musculaire et des symptômes neurologiques en faveur des IgIV (2 g/kg/mois + prednisone) par rapport au placebo (+ prednisone) après 3 mois de traitement. Le second [Miyasaka *et al.*, 2012] a inclus une population mixte de patients atteints soit de polymyosite, soit de dermatomyosite. Ses résultats ont montré une amélioration statistiquement significative intragroupe de la force musculaire, des activités de la vie quotidienne et des taux sériques de créatine kinase chez les patients traités par IgIV (traitement unique de 2 g/kg) entre le moment avant traitement et 8 semaines après. Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée lors des comparaisons intergroupes entre les IgIV et le placebo. Les auteurs de l'étude évoquent comme explications possibles de ce résultat la faible puissance de l'étude, un effet résiduel potentiel des corticostéroïdes et l'existence d'une possible myopathie stéroïdienne chez certains patients. Par ailleurs, ils ont conclu, à partir d'une analyse exploratoire, que les IgIV semblaient améliorer la dysphagie, malgré l'absence de différence statistiquement significative entre les groupes à propos de ce critère.

Les auteurs de la revue systématique Cochrane [Gordon *et al.*, 2012] sur les effets des immunosuppresseurs et des immunomodulateurs dans le traitement des patients atteints de dermatomyosite et de polymyosite font remarquer que les critères diagnostiques pour les myopathies inflammatoires sont basés sur les travaux de Bohan and Peter [1975a; 1975b], lesquels datent de plus de trente ans. Ces critères ne permettraient pas de tenir compte d'un groupe de pathologies hétérogènes reconnues au cours des dernières années, et qui remettent en question le diagnostic de polymyosite.

Tableau 5. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la dermatomyosite et de la polymyosite

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et Fréquence d'administration IgIV	Paramètres de résultat (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec CASP-ECRA
						IgIV	Comparateur	Effet (IC 95 %) valeur-p	
IgIV (+ prednisone) par rapport à comparateur = placebo (+ prednisone)									
Dalakas <i>et al.</i> , 1993, États-Unis n.p.	ECRA croisé, en double insu, IgIV + prednisone versus placebo + prednisone	Patients atteints de dermatomyosite confirmée par biopsie, réfractaires à la prednisolone ou à d'autres immunosuppresseurs 10F/5H 36 ans (18 à 55 ans)	N = 15 (IgIV + prednisone = 8, placebo + prednisone = 7)	2 g/kg sur 2 jours, une fois par mois pendant 3 mois	- Moyenne du score MRC ⁵ ± ET (à 3 mois)	84,6 ± 4,6 (niveau prétraitement : 76 ± 5,7)	78,6 ± 8,2 (niveau prétraitement : 78 ± 6,3)	n.d. p < 0,018	Moyenne
					-Moyenne du score NSS ^f ± ET (à 3 mois)	51,4 ± 6,0 (niveau prétraitement : 44,1 ± 8,2)	45,7 ± 11,3 (niveau prétraitement : 45,9 ± 9,0)	n.d. p < 0,035	
IgIV par rapport à comparateur = placebo									
Miyasaka <i>et al.</i> , 2012, Japon n.p.	ECRA croisé en double insu, IgIV versus placebo	Patients atteints de dermatomyosite et de polymyosite selon les critères de Bohan et Peter (1975), réfractaires aux corticostéroïdes 20F/6H 49,3 ans (27 à 69 ans) Dermatomyosite : N = 10 Polymyosite : N = 16	N = 26 (IgIV = 12 dont 6 dermatomyosite et 6 polymyosite; placebo = 14 dont 4 dermatomyosite et 10 polymyosite)	Traitement unique de 2 g/kg sur 5 jours	Paramètre principal - variation moyenne du score MMT ^o ± ET (8 semaines)	11,8 ± 8,0 (comparaison intragroupe : p = 0,0004)	9,9 ± 8,3 (comparaison intragroupe : p = 0,007)	DM = 1,9 (- 4,8 à 8,5) NS*	Moyenne
					Paramètres secondaires : -Variation moyenne du score ADL [#] ± ET (8 semaines) - Variation moyenne du taux sérique de créatine kinase [±] ± ET (8 semaines)	7,3 ± 6,6 (comparaison intragroupe : p = 0,0029) - 1,1633 ± 1,4123 (comparaison intragroupe : p = 0,0157)	4,0 ± 5,8 (comparaison intragroupe : P = 0,0237) - 1,2662 ± 0,8900 (comparaison intragroupe : p = 0,0001)	DM = 3,3 (- 1,8 à 8,3) NS* DM = 0,1029 (- 0,8382 à 1,0439) NS*	
					Paramètre exploratoire : -évolution de la proportion de patients avec dysphagie (8 semaines)	Diminution de 7/12 à 2/12	Stable à 2/14	s.o. p = 0,1667	

ADL : *Activities of Daily Living*; CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; ECRA : essai clinique à répartition non aléatoire; ET : écart-type; DM : différence moyenne; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; MMT : *Manual Muscle Test*; MRC : Medical Research Council; n.d. : non disponible; n.p. : non précisé; NS : non significatif; NSS : *Neuromuscular-symptom scale*

§ Dans l'étude de Dalakas [1993], la force musculaire manuelle de 18 groupes musculaires proximaux a été évaluée avec le score MRC. Pour chaque groupe musculaire, le score a varié de 0 (paralysie totale) à 5 (absence d'incapacité). Le score global maximal a été de 90 (18 x 5) (force normale).

£ Dans l'étude de Dalakas [1993], les symptômes neuromusculaires ont été évalués avec le score *Neuromuscular-symptom scale* (NSS), basé sur 20 activités testant la fonction de groupes musculaires particuliers. Pour chaque activité, le score a varié de 0 (déficience sévère) à 3 (absence de déficience). Le score global maximal a été de 60 (20 x 3) (fonction normale).

Ω Dans l'étude de Miyasaka [2012], la force de 18 muscles a été évaluée avec le score *Manual muscle test* (MMT). Pour chaque muscle, le score a varié de 0 (paralysie totale) à 5 (absence d'incapacité). Le score global maximal a été de 90 (18 x 5) (force normale).

✦ Dans l'étude de Miyasaka [2012], la limite supérieure normale du taux sérique de créatine kinase considérée a été de 270 IU/L pour les hommes et de 150 IU/L pour les femmes.

Dans l'étude de Miyasaka [2012], le score *Activities of Daily Living* (ADL) a évalué 15 actions sur une échelle de 0 à 3. Le score global maximal a été de 45 (15 x 3) (fonctionnement normal).

*La valeur de p n'est pas mentionnée par les auteurs [Miyasaka *et al.*, 2012].

2.2.2 Myasthénie grave

2.2.2.1 Revue systématique publiée par le groupe Cochrane

Une revue systématique publiée par le groupe Cochrane en 2012 a été repérée [Gajdos *et al.*, 2012]. Son objectif était d'évaluer l'efficacité des IgIV pour le traitement de l'exacerbation de la myasthénie grave ou de la myasthénie grave chronique. Deux catégories de patients ont été définies : 1/ patients avec exacerbation ou aggravation généralisée de la myasthénie grave (selon la définition des études originales); 2/ patients avec une myasthénie généralisée chronique (stable) traités pour des raisons autres qu'une exacerbation. Les patients atteints d'une myasthénie oculaire pure ont été exclus. Le risque de biais de chaque étude incluse a été évalué selon 6 critères par les auteurs de la revue Cochrane.

2.2.2.1.1 Patients avec exacerbation ou aggravation généralisée de la myasthénie grave

Concernant les patients avec exacerbation ou aggravation généralisée de la myasthénie grave, 5 ECRA ont été retenus par le groupe Cochrane (tableau 6) :

- 1 ECRA versus placebo, chez 51 patients avec aggravation de la myasthénie grave;
- 2 ECRA versus échanges plasmatiques, respectivement, chez 87 patients avec exacerbation et 84 patients avec aggravation;
- 1 ECRA versus méthylprednisolone orale, chez 33 patients avec exacerbation;
- 1 ECRA ayant comparé deux schémas posologiques d'IgIV (1 g/kg versus 2 g/kg), chez 168 patients avec exacerbation.

Les IgIV ont été administrées en traitement unique, avec une dose variant de 1 à 2 g/kg sur 2 à 5 jours.

Les résultats principaux ont porté sur la variation moyenne du score de la force musculaire, mesurée avec le *Myasthenic Muscle Score* (MMS) ou le *Quantitative Myasthenia Gravis Score* (QMGS) modifié ou non, entre le début du traitement et après 14 à 28 jours. Ils ont montré une absence de différence statistiquement significative entre :

- les IgIV et le placebo. Toutefois, dans le sous-groupe des patients atteints de la myasthénie de modérée à sévère (N = 28/51), une différence statistiquement significative a été observée en faveur des IgIV;
- les IgIV et les échanges plasmatiques ou la méthylprednisolone orale;
- la dose de 1 g/kg et celle de 2 g/kg.

2.2.2.1.2 Patients avec une myasthénie grave chronique

Chez les patients avec une myasthénie généralisée chronique traités pour des raisons autres qu'une exacerbation, 2 ECRA ont été repérés par le groupe Cochrane (tableau 7) :

- 1 ECRA qui a comparé les IgIV au placebo chez 15 patients;
- 1 ECRA qui a comparé les IgIV aux échanges plasmatiques chez 12 patients.

Par rapport au placebo, les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative

concernant l'évolution de la force musculaire entre le début du traitement et après 42 jours (paramètre principal de l'étude), mais une différence statistiquement significative en faveur du placebo a été observée relativement à l'évolution du score fonctionnel (paramètre secondaire de l'étude, mais paramètre principal de la revue Cochrane). L'étude présentait un risque élevé de biais selon le critère de la puissance (88 patients requis mais 15 inclus). Aucune donnée n'est disponible concernant le score fonctionnel dans l'ECRA qui a comparé les IgIV aux échanges plasmatiques. Les auteurs de la revue Cochrane rapportent cependant qu'aucune différence significative n'a été observée sur l'évolution de la force musculaire après 1 ou 4 semaines.

2.2.2.2 Mise à jour de la revue Cochrane

Deux ECRA de qualité méthodologique jugée moyenne ont été repérés lors de la mise à jour de la revue Cochrane [Gajdos *et al.*, 2012]. Le premier ECRA a comparé en simple et en groupes parallèles les IgIV aux échanges plasmatiques chez 62 patients avec aggravation de la myasthénie grave de modérée à sévère [Barnett *et al.*, 2013]. Il s'agit en fait d'une sous-étude sur la qualité de vie, réalisée à partir d'une étude chez 84 patients et incluse dans la revue systématique Cochrane précitée. Ses résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative à propos de la variation des scores de qualité de vie mesurés entre le début du traitement et après 14 jours. Le deuxième ECRA a comparé en étude ouverte et en groupes parallèles les IgIV aux échanges plasmatiques en préparation à une thymectomie chez 24 patients atteints de la myasthénie grave généralisée associée à un thymome sans atteinte oculaire [Alipour-Faz *et al.*, 2017]. Aucun paramètre de résultat principal n'a été défini, et aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé. Les résultats des comparaisons multiples effectuées n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes concernant les durées d'hospitalisation, de séjour en soins intensifs ou en chirurgie, ni à propos de la dose de corticostéroïdes. Seule la durée de l'intubation est apparue plus importante avec les échanges plasmatiques qu'avec les IgIV.

2.2.2.3 Synthèse

Une revue systématique du groupe Cochrane dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des IgIV pour le traitement des épisodes d'exacerbation de la myasthénie grave ou de la myasthénie grave chronique [Gajdos *et al.*, 2012] a été repérée.

Chez les patients avec exacerbation ou aggravation de la myasthénie grave, cette revue a permis de repérer 5 ECRA (3 ECRA chez des patients avec exacerbation et 2 ECRA chez des patients avec aggravation de la myasthénie grave). Les IgIV y ont été administrées en traitement unique, avec une dose variant de 1 à 2 g/kg sur 2 à 5 jours. Les résultats ont porté sur la variation du score de force musculaire entre le début du traitement et après 14 à 28 jours. Par rapport au placebo, les résultats indiquent une différence statistiquement significative en faveur des IgIV, uniquement pour un sous-groupe de patients avec aggravation de la myasthénie grave de modérée à sévère (1 ECRA, 28/51 patients). Ils ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les IgIV et les échanges plasmatiques (2 ECRA, 84 et 87 patients). Les auteurs de la revue Cochrane [Gajdos *et al.*, 2012] précisent que l'efficacité des échanges plasmatiques pour traiter la myasthénie grave a été étudiée dans une autre revue Cochrane [Gajdos *et al.*, 2002]. Celle-ci indique qu'aucun ECRA approprié n'a démontré une amélioration des paramètres cliniques en cas d'exacerbation avec les échanges plasmatiques, mais que des séries de cas ont rapporté un bénéfice à court terme, en particulier en cas de crise myasthénique. Il n'a également pas été démontré de différence statistiquement significative entre les IgIV et la méthylprednisolone orale (1 ECRA, 33 patients), mais cette comparaison manquait de puissance. Par ailleurs, la dose

d'IgIV de 2 g/kg n'a pas été associée à un bénéfice additionnel statistiquement significatif concernant la force musculaire par rapport à la dose de 1 g/kg (1 ECRA, 168 patients).

Chez les patients avec myasthénie grave chronique stable, la revue Cochrane précitée a repéré 2 ECRA dont les résultats ne permettent pas de conclure à propos de l'efficacité des IgIV.

La mise à jour de la revue Cochrane a permis de repérer deux ECRA supplémentaires de qualité méthodologique moyenne. Leurs résultats n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les IgIV et les échanges plasmatiques concernant la qualité de vie évaluée chez des patients avec aggravation de la myasthénie grave de modérée à sévère [Barnett *et al.*, 2013] ou en préparation à une chirurgie chez des patients atteints de myasthénie grave généralisée avec thymome [Alipour-Faz *et al.*, 2017]. Seule la durée de l'intubation postopératoire a différé de façon statistiquement significative en faveur des IgIV [Alipour-Faz *et al.*, 2017].

Tableau 6. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de l'exacerbation ou de l'aggravation généralisée de la myasthénie grave

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N) (Nombre études)	Dose et fréquence d'administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats				Qualité évaluée avec AMSTAR ou CASP-ECRA
						IgIV	Comparateur	Effet (IC 95 %) valeur de p	Risque de biais évalué selon 6 critères	
IgIV par rapport à comparateur = placebo										
Gajdos <i>et al.</i> , 2012, s.o. (1966-2011)	Revue systématique (1 ECRA en double insu, groupes parallèles IgIV versus placebo)	Patients atteints de la myasthénie grave, avec aggravation de la faiblesse	N = 51 (1 ECRA)	2 g/kg sur 2 jours	Variation moyenne du score de force musculaire (QMGS modifié*) ± ET (14 jours)	- 2,5 ± 3,4	- 0,9 ± 2,4	DM = -1,60 (- 3,26 à 0,03) p = 0,055	Faible (6/6)	Bonne
		n.d.,								
		n.d.								
		- Sous-groupe avec atteinte de modérée à sévère	N = 28 (1 ECRA)		- 4,1 ± 3,5	- 0,7 ± 2,7	DM = - 3,4 (- 5,74 à - 1,06) p = 0,0044			
		- Sous-groupe avec atteinte légère	N = 23 (1 ECRA)		- 0,7 ± 2,3	- 1,1 ± 1,9	DM = 0,40 (- 1,33 à 2,13) p = 0,65			
		Patients atteints de myasthénie grave, avec aggravation de la faiblesse	N = 51 (1 ECRA)		Variation moyenne du score de force musculaire (QMGS modifié*) ± ET (28 jours)	- 3 ± 3,7	- 1,2 ± 2,9	DM = -1,80 (- 3,64 à 0,04) p = 0,055		
n.d.,										
n.d.										
- Sous-groupe avec atteinte de modérée à sévère	N = 28 (1 ECRA)	- 4,9 ± 3,5	- 1,5 ± 3,4	DM = -3,40 (- 5,97 à - 0,83) p = 0,0094						
- Sous-groupe avec atteinte légère	N = 23 (1 ECRA)	- 0,7 ± 2,5	- 0,8 ± 2,1	DM = 0,10 (- 1,08 à 2,00) p = 0,92						
IgIV par rapport à comparateur = échanges plasmatiques (EP)										
Gajdos <i>et al.</i> , 2012, s.o. (1966-	Revue systématique (1 ECRA ouvert, groupes	Patients atteints de myasthénie grave avec exacerbation,	N = 87 (1 ECRA)	1,2 g/kg sur 3 jours ou 2 g/kg sur 5 jours	Variation moyenne du score de force musculaire (MMS**) ± ET (15 jours)	+ 15,6 ± 15,9	+ 16,6 ± 16	DM = -1,00 (- 7,72 à 5,72) p = 0,77	Faible (5/6) Élevé (1/6 = absence d'insu)	Bonne

2011)	parallèles IgIV versus EP)	n.d.								
Gajdos <i>et al.</i> , 2012, s.o. (1966-2011)	Revue systématique (1 ECRA simple insu, groupes parallèles IgIV versus EP)	Patients atteints de la myasthénie grave, de modérée à sévère (QMGS > 10,5), et aggravation de la faiblesse,	N = 84 (1 ECRA)	2 g/kg sur 2 jours	Variation moyenne du score de force musculaire (QMGS modifié*) ± ET (14 jours)	- 3,2 ± 4,1	- 4,7 ± 4,9	DM = -1,50 (- 3,43 à 0,43) p = 0,13	Faible (6/6)	Bonne
		n.d.,			Variation moyenne du score de force musculaire (QMGS modifié*) ± ET (21 jours)	- 3,3 ± 3,6	- 5,3 ± 5,5	DM = - 2,00 (- 3,98 à - 0,02) p = 0,048		
		n.d.			Variation moyenne du score de force musculaire (QMGS modifié*) ± ET (28 jours)	- 2,6 ± 4	- 4,7 ± 5,7	DM = - 2,10 (- 4,20 à 0,00) p = 0,05		
Barnett <i>et al.</i> , 2013, Canada n.p.	ECRA simple insu, groupes parallèles IgIV versus EP	Patients atteints de myasthénie grave, modérée à sévère (QMGS > 10,5), et aggravation de la faiblesse, 35 F/27 H, 58 ans (± 17)	N = 62	2 g/kg sur 2 jours	Variation moyenne du score de qualité de vie ± ET, évaluée sur : - MG-QOL-60 - MG-QOL-15 (14 jours)	- 13 ± 17 - 6 ± 9	- 19 ± 22 - 7 ± 8	p = 0,41 p = 0,52	s.o.	Moyenne
IgIV par rapport à comparateur = méthylprednisolone (MP) orale										
Gajdos <i>et al.</i> , 2012, s.o. (1966-2011)	Revue systématique (1 ECRA double insu, groupes parallèles IgIV versus MP)	Patients atteints de myasthénie grave avec exacerbation modérée, n.d., n.d.	N = 33 (1 ECRA)	30 g/jour pendant 5 jours	- Variation des 2 items les plus pathologiques du score de force musculaire (QMGS [#]) ± ET (14 jours)	- 1,35 ± 1,17	- 0,93 ± 1,10	DM = -0,42 (- 1,20 à 0,36) p = 0,29	Faible (4/6) Élevé (1/6 : puissance insuffisante car 100 patients requis) Incertain (1/6)	Bonne
IgIV 1 g/kg par rapport à comparateur = IgIV 2 g/kg										
Gajdos <i>et al.</i> , 2012, s.o. (1966-2011)	Revue systématique (1 ECRA double insu, groupes parallèles, IgIV 1 g/kg versus IgIV 2 g/kg)	Patients atteints de myasthénie grave avec exacerbation, n.d., n.d.	N = 173 (168 analysés) (1 ECRA)	1 g/kg ou 2 g/kg sur 2 jours	-Variation moyenne du score de force musculaire (MMS**) ± ET (15 jours)	+ 15,49 ± 15,4	+ 19,33 ± 16,48	DM = 3,84 (- 0,98 à 8,66) p = 0,12	Faible (6/6)	Bonne

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; MGQOL : *Myasthenia gravis quality of life*; MMS : *Myasthenic Muscle Score*; n.d. : non disponible; n.p. : non précisé; QMGS : *Quantitative Myasthenia Gravis Score*; s.o. : sans objet

* Le *Quantitative Myasthenia Gravis Score* (QMGS) modifié évalue 13 items. Il varie de 0 (asymptomatique) à 39 (déficit maximal).

** Le *Myasthenic Muscle Score* (MMS) est la somme de 9 observations indépendantes du tronc, des membres, des muscles crâniens et de la nuque. Il varie de 0 (déficit maximal) à 100 (force normale).

Le *Quantitative Myasthenia Gravis Score* (QMGS) évalue 7 items. Il varie de 0 (asymptomatique) à 21 (déficit maximal).

Tableau 7. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la myasthénie grave chronique

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence d'administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats				Qualité évaluée avec AMSTAR
						IgIV	Comparateur	Effet (IC 95 %) valeur de p	Risque de biais évalué selon 6 critères	
IgIV par rapport à comparateur = placebo										
Gajdos <i>et al.</i> , 2012, s.o. (1966-2011)	Revue systématique (1 ECRA groupes parallèles, double insu, IgIV versus placebo)	Patients atteints de la myasthénie grave généralisée, de légère à modérée,	N = 15	2 g/kg sur 2 jours, puis 1 g/kg 22 jours après	- Variation moyenne score de force musculaire (QMGS modifié*) ± ET (42 jours)	0 ± 3,8	- 1,6 ± 2,7	DM = 1,60 (- 1,92 à 5,12) p = 0,37	Faible (5/6) Élevé (1/6 : puissance insuffisante car 88 patients requis)	Bonne
		n.d., n.d.			- Variation moyenne du score fonctionnel (MG-ADL**) ± ET (42 jours)	- 0,3 ± 2	- 2,6 ± 2,4	DM = 2,30 (0,06 à 4,54) p = 0,044		
IgIV par rapport à comparateur = échanges plasmatiques (EP)										
Alipour-Faz <i>et al.</i> , 2017, Iran (2014-2015)	ECRA ouvert, groupes parallèles, IgIV versus EP	Patients atteints de la myasthénie grave généralisée, associée à un thymome, sans atteinte oculaire, admissibles à une thymectomie 12 F/12 H 36 ans (± 9,9)	N = 24	2 g/kg sur 2 jours	Durée moyenne d'hospitalisation ± ET (jours)	20,27 ± 8,42	21,08 ± 5,29	s.o. p = 0,78	s.o.	Moyenne
					Durée moyenne du séjour en soins intensifs après la chirurgie ± ET (heures)	2,33 ± 1,49	3,75 ± 3,10	s.o. p = 0,16	s.o.	
					Durée moyenne d'intubation (étendue) (heures)	0 (2 à 22)	13 (2 à 216)	s.o. p = 0,01	s.o.	
					Durée moyenne de la chirurgie ± ET (heures)	3,46 ± 0,68	4,17 ± 1,03	s.o. p = 0,05	s.o.	
					Dose moyenne de stéroïdes ± ET (g)	30,63 ± 12,08	39,00 ± 16,05	s.o. p = 0,22	s.o.	

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; EP : échanges plasmatiques; ET : écart-type; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; MG-ADL : *Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living*; QMGS : *Quantitative Myasthenia Gravis Score*; s.o. : sans objet

* Le *Quantitative Myasthenia Gravis Score* (QMGS) modifié évalue 13 items. Il varie de 0 (asymptomatique) à 39 (déficit maximal).

** Les auteurs de la revue Cochrane [Gajdos *et al.*, 2012] ne donnent pas de détails sur le score *Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living scale* (MG-ADL), mais celui-ci évalue habituellement 8 items et il varie de 0 (normal) à 24 (incapacité maximale).

2.2.3 Myosite à corps d'inclusion

2.2.3.1 Revue systématique publiée par le groupe Cochrane

Une revue systématique du groupe Cochrane visant à évaluer les effets des traitements sur les patients atteints de la myosite à corps d'inclusion a été publiée en 2015 [Rose *et al.*, 2015]. Cette revue a permis de repérer 3 ECRA portant sur l'efficacité des IgIV dans cette indication [Dalakas *et al.*, 2001b; Walter *et al.*, 2000; Dalakas *et al.*, 1997]. Les données disponibles n'ont pas permis au groupe Cochrane de réaliser une méta-analyse pour évaluer les effets des IgIV. Les résultats ont été rapportés de façon narrative, uniquement en ce qui concernait la force musculaire. Pour les besoins de la présente revue systématique, les résultats complets des trois études primaires ont été extraits (tableau 8).

Dans l'ECRA croisé en double insu de Dalakas et ses collaborateurs [1997], 22 patients atteints de myosite à corps d'inclusion ont reçu de façon aléatoire soit une dose d'IgIV de 2 g/kg administrée sur 2 jours, soit un placebo, tous les mois pendant 3 mois. Après une période de sevrage d'au moins 1 mois, les patients avaient le choix de passer ou non à l'autre option de traitement pour 3 mois supplémentaires. Parmi ces patients, 19 avaient été traités précédemment par prednisone à hautes doses ou par d'autres immunosuppresseurs (méthotrexate ou azathioprine), pendant 4 à 6 mois. Trois patients ont été traités pendant l'étude avec des doses de prednisone allant de faibles à modérées. L'analyse a porté sur 19 patients, car il y a eu 3 abandons en cours d'étude. Selon les auteurs, au début de l'étude, la répartition entre les groupes était équilibrée par rapport aux scores globaux de l'échelle MRC modifiée; en revanche, les résultats relatifs à la déglutition étaient meilleurs chez les patients qui avaient reçu le placebo en première période par rapport à ceux à qui on avait administré les IgIV. À trois mois, les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la variation de la force musculaire, mesurée par le score global de l'échelle MRC modifiée (paramètre de résultat principal) et par le score global *Maximum Voluntary Isometric Contraction* (MVIC) (paramètre de résultat secondaire), pour chacune des périodes. Bien que les résultats présentés à propos du temps de déglutition mesuré par ultrason soient difficilement interprétables, les auteurs indiquent qu'une amélioration statistiquement significative a été observée avec les IgIV par rapport au placebo concernant ce paramètre. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

Dans l'ECRA croisé, en double insu, de Walter et ses collaborateurs [2000], 22 patients atteints de myosite à corps d'inclusion ont reçu de façon aléatoire soit une dose d'IgIV de 2 g/kg administrée sur 2 à 5 jours, soit un placebo, tous les mois pendant 6 mois. Ils ont ensuite reçu l'option de remplacement pendant 6 mois supplémentaires. Les auteurs n'ont pas mentionné l'existence d'un sevrage entre les deux périodes de traitement. Sur ces 22 patients, 19 avaient été traités précédemment par des corticostéroïdes, et 6 patients avaient reçu des immunosuppresseurs (azathioprine chez 5 patients, méthotrexate + azathioprine chez 1 patient). Par ailleurs, 12 patients (6 dans chaque groupe) ont poursuivi leur traitement pendant l'étude : 9 ont reçu des corticostéroïdes (2,5 à 15 mg par jour) et 3 ont pris des corticostéroïdes (4 à 10 mg par jour) associés à l'azathioprine (100 à 150 mg par jour). Tous les patients ont été traités par physiothérapie (une à deux fois par semaine) pendant l'étude. L'analyse a porté sur 20 patients car il y a eu 2 abandons en cours d'étude, soit un dans chaque groupe. Les deux groupes ne présentaient pas de différence statistiquement significative au début de l'étude concernant la force musculaire évaluée par le score global de l'échelle MRC modifiée et les

activités de la vie quotidienne évaluées par le score NSS. En revanche, les patients qui ont reçu les IgIV en première période étaient significativement plus âgés (67 ± 12 ans) que les patients à qui on avait administré le placebo (51 ± 11 ans). À 6 mois, les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes à propos de la variation du score global de l'échelle MRC modifiée, pour chacune des 2 périodes. Toutefois, une amélioration statistiquement significative en faveur des IgIV a été observée concernant la variation du score NSS (11 %). Celle-ci a été qualifiée de modeste par les auteurs qui ont estimé par ailleurs que le plan de l'étude avait pu conduire à une sous-estimation de l'effet des IgIV en raison d'un effet de report. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

Dans un ECRA en groupes parallèles et en double insu, de Dalakas et ses collaborateurs [2001b], 37 patients atteints de myosite à corps d'inclusion ont reçu de façon aléatoire soit une dose d'IgIV de 2 g/kg administrée sur 2 jours, soit un placebo, tous les mois pendant 3 mois. Les patients des deux groupes étaient traités par prednisone. La prise de la prednisone a commencé un jour avant la répartition aléatoire, à la dose de 60 mg tous les jours pendant 4 semaines. La dose a ensuite été réduite progressivement jusqu'à atteindre 60 mg un jour sur deux. Plusieurs patients avaient été traités précédemment avec de hautes doses de corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine), mais ils avaient arrêté leur traitement jusqu'à trois mois avant l'étude. L'analyse des résultats a porté sur 36 patients en raison d'un décès dans le groupe placebo après la première perfusion. Après 3 mois, les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la variation de la force musculaire, évaluée par le score global de l'échelle MRC modifiée et par le score *Quantitative Muscle Testing* (QMT). Cette étude a été jugée de bonne qualité méthodologique (annexe D).

2.2.3.2 Mise à jour de la revue Cochrane

Aucun nouvel ECRA portant sur l'efficacité des IgIV dans le traitement des patients atteints de myosite à corps d'inclusion n'a été repéré lors de la mise à jour de la revue systématique du groupe Cochrane [Rose *et al.*, 2015]. Toutefois, une revue Cochrane a été publiée sur l'efficacité des interventions pour traiter la dysphagie chez les patients atteints de maladies musculaires progressives à long terme [Jones *et al.*, 2016]. À ce propos, la seule étude incluse est celle de Dalakas et ses collaborateurs précitée [1997]. Les auteurs de cette revue Cochrane ont considéré que la preuve constituée par cet essai pour évaluer l'efficacité des IgIV pour traiter les patients atteints de dysphagie était de faible niveau selon l'approche GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*). Ils ont conclu que l'existence d'un effet cliniquement pertinent des IgIV sur la dysphagie dans les cas de myosite à corps d'inclusion ne pouvait être ni confirmée ni infirmée.

2.2.3.3 Synthèse

Au total, l'efficacité des IgIV pour le traitement des patients atteints de myosite à corps d'inclusion a été évaluée dans trois ECRA qui ont comparé les IgIV (dose de 2 g/kg sur 2 à 5 jours tous les mois) au placebo, sur 3 ou 6 mois [Dalakas *et al.*, 2001b; Walter *et al.*, 2000; Dalakas *et al.*, 1997]. Deux de ces ECRA étaient de qualité méthodologique moyenne et un seul était de bonne qualité. La majorité des patients avaient précédemment été traités par des corticostéroïdes et, le cas échéant, par d'autres immunosuppresseurs. Dans deux ECRA, les patients ont reçu de façon concomitante aux traitements étudiés de la physiothérapie ou de la prednisone. Pour les 3 ECRA, les analyses ont été réalisées sur la population *per protocol* et non sur la population en intention de traitement. Dans aucun de ces ECRA, il n'a été observé de

différence statistiquement significative entre les groupes à propos de la variation de la force musculaire évaluée par le score global de l'échelle MRC modifiée ou par d'autres mesures de la force musculaire. La faible taille de l'échantillon pourrait expliquer l'absence de différence statistiquement significative entre les groupes. Un des ECRA a montré, à 6 mois, une amélioration statistiquement significative, en faveur des IgIV, du score global NSS évaluant 14 activités de la vie quotidienne. Cette amélioration de 11 % du score NSS par rapport au placebo a été qualifiée de modeste par les auteurs. Dans un seul de ces ECRA, une amélioration statistiquement significative concernant le temps de déglutition à 3 mois a été rapportée par les auteurs, mais ce résultat est difficile à interpréter et de pertinence clinique incertaine. Les auteurs d'une revue Cochrane qui a étudié précisément l'efficacité de différentes interventions pour traiter les patients atteints de dysphagie ont conclu, à partir des résultats de cet essai, que l'existence d'un effet cliniquement pertinent des IgIV sur la dysphagie dans les cas de myosite à corps d'inclusion ne pouvait être ni confirmée ni infirmée [Jones *et al.*, 2016].

Tableau 8. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la myosite à corps d'inclusion

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec CASP-ECRA		
						IgIV	Comparateur	valeur-p			
IgIV par rapport à comparateur = placebo											
Dalakas <i>et al.</i> , 1997, États-Unis (1992-1994)	ECRA croisé, en double insu, IgIV versus placebo	IgIV période 1 : n.d., 61,2 ans (42 à 74)	N = 22 mais 19 analysés (IgIV : N = 9, placebo : N = 10)	2 g/kg sur 2 jours, tous les mois pendant 3 mois	Paramètre principal : - Moyenne variation score global MRC modifié (intervalle ⁵) :	+ 4,2 (- 16 à + 39,8) + 5,7 (- 7 à + 19)	- 2,7 (- 10 à + 8) - 4,5 (- 19 à + 9)	p ≥ 0,05 p ≥ 0,05	Moyenne		
		• À 3 mois, période 1			n.d. + 19,6 (- 9 à 45,5)					n.d. + 7,2 (- 18 à + 49)	n.d. p ≥ 0,05
		• À 3 mois, période 2									
		Placébo période 1 : n.d., 66,1 ans (35 à 76)			Paramètres secondaires : - Moyenne variation score global MVIC [#] (intervalle)						
					• À 3 mois, période 1						
					• À 3 mois, période 2						
					- Moyenne temps de déglutition						
					• À 3 mois, période 1	n.d.	n.d.	p < 0,05			
					• À 3 mois, période 2	n.d.	n.d.	p < 0,05			
IgIV par rapport à comparateur = placebo											
Walter <i>et al.</i> , 2000, Allemagne n.p.	ECRA croisé, en double insu, IgIV versus placebo	IgIV période 1 : 3F/8H, 67 ± 12 ans	N = 22, mais 20 analysés (N = 10 dans chaque groupe)	2 g/kg sur 2 à 5 jours, tous les mois pendant 6 mois	- Moyenne variation score global MRC [*] modifié ± ET :	+ 2,5 (n.d.) + 4,5 (n.d.)	+ 4,0 (n.d.) + 6,8 (n.d.)	p ≥ 0,05 p ≥ 0,05	Moyenne		
		• À 6 mois, période 1									
		• À 6 mois, période 2									
		- Moyenne variation score NSS [£]									
		Placébo période 1 : 5F/6H, 51 ± 11 ans			• À 6 mois, période 1	+ 6,2 + 2,6	+ 1,2 - 0,6	p < 0,05 p < 0,05			
					• À 6 mois, période 2			p ≥ 0,05			
					- Moyenne variation temps d'extension du bras	n.d.	n.d.	p ≥ 0,05			
					- Moyenne variation score EVA sur perception des patients par rapport aux effets du traitement (6 mois)	n.d.	n.d.	p ≥ 0,05			

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec CASP-ECRA
						IgIV	Comparateur	valeur-p	
IgIV (+ prednisone) par rapport à comparateur = placebo (+ prednisone)									
Dalakas <i>et al.</i> , 2001, États-Unis n.p.	ECRA en groupes parallèles, en double insu, IgIV + prednisone versus prednisone	IgIV + prednisone : n.d., 68,2 ans Placebo + prednisone : n.d., 68,4 ans	N = 37 mais 36 analysés (IgIV + prednisone : N = 19, placebo + prednisone : N = 17)	2 g/kg sur 2 jours, tous les mois pendant 3 mois	Paramètres principaux : - Moyenne variation score global MRC modifié ^Ω - Moyenne variation score global QMT ^{Ω, ϕ} (3 mois)	n.d. n.d.	n.d. n.d.	p ≥ 0,05 p ≥ 0,05	Bonne

CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; ECRA : essai clinique à répartition non aléatoire; ET : écart-type; EVA : échelle visuelle analogique; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; n.d. : non disponible; n.p. : non précisé

§ Dans l'étude de Dalakas [1997], le score du Medical Research Council (MRC), qui évalue la force musculaire, a varié de 0 (paralysie totale) à 200 (force normale). Le résultat est exprimé en nombre de points, et il a été calculé sur 19 patients.

Le *Maximum Voluntary Isometric Contraction* (MVIC), qui évalue également la force musculaire, a été mesuré aux extrémités des membres supérieurs et inférieurs. Le résultat est exprimé en livres (mesure de poids) et il a été calculé sur 11 patients.

✖ Dans l'étude de Walter [2000], le score MRC a varié de 0 (paralysie totale) à 180 (force normale).

£ Quatorze activités de la vie quotidienne ont été évaluées avec le *Neuromuscular Symptom and Disability Functional Score* (NSS). Pour chaque activité, le score a varié de 0 (incapacité sévère) à 3 (absence d'incapacité). Le score maximal a été de 42 points.

Ω Les auteurs [Dalakas *et al.*, 2001b] n'ont pas précisé l'amplitude de la variation des scores pour cette étude.

ϕ Le score *Quantitative Muscle Testing* (QMT) a évalué la contraction isométrique volontaire maximale.

2.2.4 Neuropathie motrice multifocale

2.2.4.1 Revue systématique publiée par le groupe Cochrane

Une revue systématique réalisée par le groupe Cochrane, comportant une méta-analyse, a été repérée [Van Schaik *et al.*, 2005]. Elle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des IgIV chez des patients non sélectionnés qui avaient un diagnostic confirmé ou probable de neuropathie motrice multifocale, selon les critères publiés [Olney *et al.*, 2003; Van den Berg-Vos *et al.*, 2000]. Quatre ECRA à devis croisé en double insu, qui avaient comparé les IgIV à un placebo chez un total de 34 patients, ont été inclus. Les IgIV ont été administrées en traitement unique de 2 g/kg sur 5 jours (2 ECRA), ou en 1 ou 2 traitements de 2 g/kg sur 5 jours (1 ECRA). Dans un ECRA, elles ont été administrées en traitement initial et d'entretien à la dose de 2,5 g/kg/mois pendant 3 à 6 mois (1 ECRA). Les paramètres de résultats ont été mesurés entre 2 et 6 semaines après le dernier traitement, et comparés aux valeurs de base.

Les résultats de la méta-analyse concernant le paramètre principal ont montré que 38,9 % des patients traités par IgIV avaient présenté une « amélioration significative » de l'incapacité, telle que définie dans les études originales, contre 11,1 % des patients traités par placebo; ce résultat n'était pas statistiquement significatif (RR = 3,00; IC 95 % : 0,89 à 10,12; p = 0,077) (tableau 9).

Par ailleurs, la proportion de patients qui ont eu une « amélioration significative » de la force musculaire, telle que définie dans les études originales, a été significativement plus importante chez ceux traités par IgIV que chez ceux traités par placebo : 77,8 % versus 3,7 % (RR = 11,00; IC 95 % : 2,86 à 42,25; p = 0,00048).

Les résultats relatifs aux autres paramètres de résultats secondaires (variation moyenne de la force musculaire et proportion de patients avec résolution d'au moins un bloc de conduction) n'ont pas montré de différence significative entre les groupes.

2.2.4.2 Mise à jour de la revue Cochrane

La mise à jour de la recherche documentaire employée pour la revue de Van Schaik et ses collaborateurs [2005] a permis de repérer un essai croisé et de retrait à répartition aléatoire en double insu [Hahn *et al.*, 2013], qui a comparé l'efficacité et l'innocuité des IgIV par rapport au placebo chez 44 adultes atteints de neuropathie motrice multifocale confirmée ou probable selon les critères de l'American Association of Electrodiagnostic Medicine [Olney *et al.*, 2003]. Les patients inclus étaient déjà traités par IgIV depuis au moins 3 mois, à des doses comprises entre 0,4 et 2,0 g/kg toutes les 2 à 5 semaines. Les doses et la fréquence d'administration des IgIV pendant l'étude ont été identiques à celles reçues avant l'étude. Toutefois, pour les patients qui étaient traités toutes les 5 semaines, les doses d'IgIV ont été converties en doses équivalentes administrées toutes les 4 semaines. Chaque traitement était donné sur 5 jours ou moins. L'étude comprenait 5 phases de 12 semaines chacune : 1/ phase 1 de stabilisation par IgIV pour tous les patients, sans insu; 2/ phase 1 de croisement en double insu avec répartition aléatoire 1 : 1 dans les groupes IgIV ou placebo; 3/ phase 2 de stabilisation par IgIV pour tous les patients, sans insu; 4/ phase 2 de croisement en double insu : les patients qui avaient reçu les IgIV en phase 1 de croisement en double insu ont reçu le placebo, et inversement; 5/ phase 3 de stabilisation par IgIV pour tous les patients, sans insu. Les patients chez qui une détérioration fonctionnelle a été observée au cours des phases de croisement en double insu sont passés de façon anticipée à la phase ultérieure de stabilisation par IgIV, avec maintien de l'insu sur la séquence des traitements reçus. La durée médiane du traitement par IgIV a été de 335 jours pour l'ensemble de l'étude, dont 84 jours (13 à 91) pour les périodes en double insu. La dose médiane d'IgIV a été de 1,2 g/kg/mois.

Deux coparamètres de résultats principaux ont été définis : la force de préhension maximale de la main la plus atteinte, mesurée par dynamomètre numérique; et l'incapacité des membres supérieurs, mesurée par la portion de l'échelle d'incapacité neurologique de Guy (*Guy's Neurological Disability Score - GNDS*) relative aux membres supérieurs, et dont le score varie de 0 (absence de problème) à 6 (incapacité à utiliser les 2 bras pour les mouvements volontaires). Les résultats relatifs à l'efficacité ont été mesurés lors du dernier cycle de traitement pour chacune des phases en double insu, et ils ont été comparés aux dernières valeurs mesurées au cours de la phase précédente de stabilisation par IgIV (valeurs considérées comme étant de base).

Les auteurs indiquent que l'analyse principale a porté sur les 44 patients qui ont fait l'objet d'une répartition aléatoire (analyse en intention de traitement). Toutefois, les résultats concernant plusieurs paramètres, dont le score GNDS pour les membres supérieurs, ont été présentés pour les 42 patients dont les données étaient disponibles à l'issue des 2 périodes en double insu.

Les résultats indiquent que la force de préhension maximale de la main la plus atteinte a augmenté en moyenne de 3,75 % ($\pm 9,09$) par rapport à la valeur de base dans le groupe IgIV, alors qu'elle a diminué de 31,89 % ($\pm 9,32$) dans le groupe placebo, la différence entre les groupes étant statistiquement significative ($p = 0,005$). Par ailleurs, 35,7 % ($N = 15$) des patients traités par placebo, versus 11,9 % ($N = 5$) des patients traités par IgIV ont présenté une détérioration du score GNDS pour les membres supérieurs, la différence entre les groupes étant également statistiquement significative ($p = 0,021$). Concernant les paramètres de résultat secondaires, on a observé que 69 % ($N = 29/42$) des patients traités par placebo versus 2,4 % ($N = 1/42$) des patients traités par IgIV au cours des périodes en double insu ont eu besoin d'un passage accéléré à la phase suivante de stabilisation par IgIV en raison d'une détérioration fonctionnelle ($p < 0,001$). La plupart des résultats relatifs aux paramètres secondaires ont montré également des différences statistiquement significatives en faveur des IgIV. Les résultats ou tests statistiques ne sont toutefois pas disponibles pour tous les paramètres annoncés. Cet essai a été jugé de qualité méthodologique moyenne (tableau 9).

2.2.4.3 Synthèse

La preuve d'efficacité des IgIV pour le traitement des patients atteints de neuropathie motrice multifocale repose sur 5 ECRA croisés qui ont comparé les IgIV au placebo. Les résultats de 4 de ces ECRA, qui ont inclus un total de 34 patients, ont fait l'objet d'une méta-analyse par le groupe Cochrane [Van Schaik *et al.*, 2005]. Trois des études ont été jugées de qualité adéquate (grade A) par les auteurs de la méta-analyse, et une a été jugée de qualité incertaine (grade B). Les IgIV étaient administrées en 1 ou 2 traitements à la dose de 2 g/kg sur 5 jours, sauf dans 1 ECRA où les IgIV ont été administrées à la dose de 2,5 g/kg/mois pendant 3 à 6 mois. Une différence statistiquement significative a été observée en faveur des IgIV relativement à la force musculaire, mais pas concernant l'incapacité. Les auteurs de la méta-analyse expliquent ce résultat non significatif quant à l'incapacité par la faible puissance des études incluses et par l'hétérogénéité des échelles employées.

Le cinquième ECRA, de qualité méthodologique moyenne, a été réalisé chez 44 patients déjà traités par IgIV depuis au moins 3 mois [Hahn *et al.*, 2013]. Pendant l'étude, les IgIV ont été administrées à la dose de 0,4 à 2 g/kg toutes les 2 à 4 semaines pendant une durée médiane de 335 jours, dont 84 correspondaient aux périodes en double insu. Une différence statistiquement significative a été observée en faveur des IgIV relativement à la force musculaire (préhension) et à l'incapacité des membres supérieurs.

Tableau 9. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo pour le traitement de la neuropathie motrice multifocale

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants, Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N) (Nombre études)	Dose et fréquence d'administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR ou CASP-ECRA
						IgIV	Placebo	Effet (IC à 95 %) Valeur de p Hétérogénéité (I ²)*	
Van Schaik <i>et al.</i> , 2009, s.o. (1990-2007)	Méta-analyse (4 ECRA croisés IgIV versus placebo, N = 34)	Participants non sélectionnés, avec un diagnostic confirmé ou probable de neuropathie motrice multifocale, selon les critères publiés (Olney 2003; Van den Berg-Vos 2000), n.d., n.d.	N = 18 (3 ECRA)	Traitement unique de 2 g/kg sur 5 jours Ou 2 traitements de 2 g/kg sur 5 jours	Paramètre principal : - Proportion de patients avec une amélioration significative de l'incapacité, selon définition des études originales (2 à 4 semaines après le dernier traitement)	38,9 % (7/18)	11,1 % (2/18)	RR = 3,00 (0,89 à 10,12) p = 0,077 I ² = 0,0 %	Bonne
			N = 27 (3 ECRA)	2,5 g/kg/mois pendant 3 à 6 mois	Paramètres secondaires : - Proportion de patients avec une amélioration significative de la force musculaire, selon définition des études originales (2 à 6 semaines après le dernier traitement)	77,8 % (21/27)	3,7 % (1/27)	RR = 11,00 (2,86 à 42,25) P = 0,00048 I ² = 0,0	
			N = 29 (3 ECRA)		- Variation moyenne de la force musculaire (2 à 6 semaines après le dernier traitement)	s.o.	s.o.	Taille de l'effet = 1,12 (- 0,71 à 2,95) P = 0,23 I ² = 0,0	
			N = 28 (4 ECRA)		-Proportion de patients avec résolution d'au moins un bloc de conduction (2 à 6 semaines après le dernier traitement)	21,4 % (6/28)	0 % (0/28)	RR = 7,00 (0,95 à 51,70) P = 0,056 I ² = 0,0	
Hahn <i>et al.</i> , 2013, États-Unis, Canada, Danemark (2008-2011)	Essai croisé et de retrait <i>randomisé</i> , double insu, multicentrique, IgIV versus placebo	Patients avec un diagnostic confirmé ou probable de neuropathie motrice multifocale selon les critères de l'AAEM, et déjà traités par IgIV depuis au moins 3 mois	N = 44	0,4 à 2,0 g/kg sur 5 jours ou moins, aux 2 à 4 semaines, pendant médiane de 84 jours (13 à 91) pour les périodes de croisement en double insu	Coparamètres principaux : - Variation moyenne de la force de préhension de la main la plus atteinte, en % de la valeur de base ± ET - Proportion de patients dont le score d'incapacité neurologique (GNDS)** pour les membres supérieurs s'est détérioré (2 x 12 semaines)	+ 3,75 ± 9,09 11,9 % (5/42)	- 31,38 ± 9,32 35,7 % (15/42)	p = 0,005 p = 0,021	Moyenne
					Paramètres secondaires : - % de patients dont l'état a nécessité un passage accéléré à la phase suivante de stabilisation par IgIV	2,4 % (1/42)	69 % (29/42)	p < 0,001	
					-% de patients présentant une diminution d'au moins 30 % de la force de préhension de la main la plus atteinte	4,8 % (2/42)	42,9 % (18/42)	p < 0,001	

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants, Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N) (Nombre études)	Dose et fréquence d'administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR ou CASP-ECRA
						IgIV	Placébo	Effet (IC à 95 %) Valeur de p Hétérogénéité (I ²)*	
		12F/32H, 51,64 ± 10,25 ans			- % de patients présentant une diminution d'au moins 30 % de la force de préhension de la main la moins atteinte	0 % (0/42)	31 % (13/42)	p < 0,001	
					- Variation moyenne de la force de préhension maximale de la main la moins atteinte en % de la valeur de base ± ET	+ 8,57 ± 6,40	- 23,96 ± 6,56	p < 0,001	
					- Score total des limites fonctionnelles globales (ODSS)	n.d.	n.d.	n.d.	
					- Variation moyenne du temps requis pour terminer l'épreuve des 9 bâtonnets avec la main dominante, en % de la valeur de base ± ET	+ 1,16 ± 3,04	+ 16,76 ± 3,12	p < 0,001	
					- Variation moyenne du temps requis pour terminer l'épreuve des 9 bâtonnets avec la main non dominante, en % de la valeur de base ± ET	+ 6,67 ± 4,44	+ 32,78 ± 4,55	p < 0,001	
					- Score moyen d'impression globale de changement (PGICS) [§] évalué par le patient ± ET	4,09 ± 0,95	5,56 ± 0,84	n.d.	
					- Variation moyenne du score de fonctionnement physique, en % de la valeur de base, mesurée par le patient sur échelle visuelle analogique [#] ± ET (2 x 12 semaines)	+ 73,33 ± 94,06	+ 289,93 ± 96,99	p = 0,059	

AAEM : American Association of Electrodiagnostic Medicine; AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; GNDS : *Guy's Neurological Disability Score*; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; RR : risque relatif; ODSS : *Overall Disability Sum Score*; PGICS : *Patient Global Impression of Change Score*; s.o. : sans objet

*I² est un indicateur de l'hétérogénéité entre les études intégrées dans la méta-analyse. Une valeur I² < 0,25 indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur > 0,5 une hétérogénéité importante [Higgins *et al.*, 2003].

** Le score *Guy's Neurological Disability Score* (GNDS) pour les membres supérieurs varie de 0 (absence de problème) à 6 (incapacité à utiliser les 2 bras pour les mouvements volontaires).

§ Le score moyen d'impression globale de changement évalué par le patient représente l'amélioration ou la détérioration perçue depuis la dernière évaluation de l'efficacité : 1 = très nette amélioration, 2 = nette amélioration, 3 = amélioration minimale, 4 = pas de changement, 5 = détérioration minimale, 6 = nette détérioration, 7 = très nette détérioration.

Les scores plus élevés sur l'échelle visuelle analogique représentent l'incapacité plus grave.

2.2.5 Neuropathies paranéoplasiques

2.2.5.1 Revue systématique publiée par le groupe Cochrane

Une revue systématique du groupe Cochrane portant sur les traitements des neuropathies paranéoplasiques a été repérée [Giometto *et al.*, 2012]. Aucun ECRA ayant évalué l'efficacité des IgIV n'a été recensé dans cette revue.

2.2.5.2 Mise à jour de la revue Cochrane

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la mise à jour de la revue systématique.

2.2.6 Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

2.2.6.1 Revue systématique publiée par le groupe Cochrane

Une revue systématique comportant une méta-analyse, réalisée par le groupe Cochrane en 2013 [Eftimov *et al.*, 2013], a été repérée. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des IgIV pour le traitement des patients atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). Deux paramètres de résultat principaux ont été définis : 1- la proportion de patients qui ont eu une « amélioration significative » de l'incapacité, selon la définition des auteurs des études originales, dans les 6 semaines suivant le début du traitement; 2- la proportion de patients qui ont eu une amélioration significative de l'incapacité, définie par une diminution ≥ 1 point sur l'échelle de Rankin modifiée (échelle de 6 points). Les auteurs de la revue Cochrane ont proposé ce deuxième paramètre afin d'objectiver la pertinence clinique des résultats compte tenu des différentes échelles et définitions d'une « amélioration significative » employées d'une étude à l'autre. Les données ont été obtenues en convertissant les scores des échelles d'incapacité fonctionnelle employées dans chacune des études originales en scores sur l'échelle de Rankin modifiée. Plusieurs paramètres d'efficacité secondaires ont par ailleurs été définis. La qualité de l'ensemble de la preuve scientifique a été évaluée par les auteurs de la revue Cochrane selon l'approche GRADE.

Cette revue systématique a inclus 8 ECRA réalisés chez 332 patients avec un diagnostic confirmé ou probable de PIDC. Les IgIV ont été comparées au placebo dans 5 ECRA ($n = 235$), aux échanges plasmatiques dans 1 ECRA ($n = 20$), à la prednisolone dans 1 ECRA ($n = 32$) et à la méthylprednisolone dans 1 ECRA ($n = 46$). Quatre étaient des ECRA en groupes parallèles et 4 avaient un devis croisé.

Dans 5 ECRA, les IgIV étaient administrées en traitement unique, à la dose de 2 g/kg pour une durée allant de 1 à 5 jours selon les études. Dans 1 ECRA, les IgIV étaient administrées à la dose de 0,4 g/kg/semaine pendant 3 semaines puis à la dose de 0,2 g/kg/semaine pendant 3 semaines supplémentaires. Dans 2 ECRA, le traitement initial par IgIV à la dose de 2 g/kg pendant 2 à 4 jours a été suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 1 g/kg pour 1 ou 2 jours aux 3 semaines, ou à la dose de 2 g/kg/mois, jusqu'à 6 mois dans les 2 cas.

Les résultats ont été présentés en fonction du type de comparateur (tableaux 10 à 13).

2.2.6.1.1 Résultats comparatifs des IgIV versus le placebo

Les résultats de la méta-analyse ont montré, avec une qualité de preuve élevée selon les auteurs de la revue Cochrane, une amélioration statistiquement significative de l'incapacité avec les IgIV, dans les 6 semaines suivant le début du traitement (tableau 10). La proportion de patients qui ont présenté une

amélioration ≥ 1 point sur l'échelle de Rankin modifiée a été plus importante chez ceux traités par IgIV que chez ceux traités par placebo, mais le résultat n'a pas été statistiquement significatif. Trois autres paramètres de résultat secondaires portant sur l'incapacité ont montré des résultats statistiquement significatifs en faveur des IgIV. Cependant, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative concernant la force musculaire, mesurée par la variation du score global de l'échelle MRC après 2 ou 3 semaines.

2.2.6.1.2 Résultats comparatifs des IgIV versus les échanges plasmatiques

Les résultats, provenant d'un seul ECRA, n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les IgIV et les échanges plasmatiques relativement à la variation du score moyen d'incapacité à 6 semaines (tableau 11).

2.2.6.1.3 Résultats comparatifs des IgIV versus les corticostéroïdes

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative concernant les différents paramètres étudiés entre les IgIV et les corticostéroïdes (prednisone ou méthylprednisolone), sur des durées allant de 2 à 24 semaines (tableaux 12 et 13).

2.2.6.2 Mise à jour de la revue Cochrane

Aucun nouvel ECRA portant sur l'efficacité des IgIV pour le traitement des patients atteints de PIDC n'a été repéré lors de la mise à jour de la revue systématique du groupe Cochrane. Toutefois, une synthèse des revues systématiques portant sur les traitements des cas de PIDC a été publiée par le groupe Cochrane [Oaklander *et al.*, 2017]. Cette synthèse est fondée sur les résultats de la revue d'Eftimov et ses collaborateurs pour ce qui concerne les IgIV [Eftimov *et al.*, 2013]. Ses auteurs n'ont pas pu réaliser de comparaison indirecte de l'efficacité des différentes interventions étudiées pour le traitement des patients atteints de PIDC en raison de l'insuffisance globale de preuve.

2.2.6.3 Synthèse

L'efficacité des IgIV pour le traitement des patients atteints de PIDC a été étudiée dans une revue systématique comportant une méta-analyse du groupe Cochrane [Eftimov *et al.*, 2013]. Celle-ci a inclus 8 ECRA qui ont comparé les IgIV au placebo (5 ECRA), aux échanges plasmatiques (1 ECRA) ou aux corticostéroïdes (2 ECRA). Cinq de ces ECRA ont étudié l'effet d'un traitement unique de 2 g/kg d'IgIV, administré pendant 1 à 5 jours. Un ECRA a employé des posologies peu usuelles d'IgIV, et deux ECRA ont étudié les IgIV en traitement initial et d'entretien jusqu'à 24 semaines.

Les résultats de cette méta-analyse indiquent que les IgIV ont été plus efficaces que le placebo pour améliorer l'incapacité à court terme (6 semaines au maximum), mais qu'il n'y a pas eu de différence significative concernant la force musculaire. Il est à souligner qu'un seul ECRA qui avait comparé les IgIV au placebo a fourni des résultats relatifs à l'incapacité à plus long terme (24 semaines). Des données d'extension jusqu'à 48 semaines ont été mentionnées, mais les auteurs de la revue Cochrane ont considéré qu'elles comportaient des biais importants et ils ne les ont donc pas incluses. Les données qui ont comparé les IgIV aux échanges plasmatiques ou aux corticostéroïdes n'ont pas mis en évidence de différences statistiquement significatives pour les différents paramètres qui ont évalué l'incapacité ou la force musculaire, après un délai de 2 à 24 semaines. Les auteurs de la revue Cochrane recommandent cependant d'interpréter ces derniers résultats avec prudence compte tenu de la faiblesse des études originales.

Tableau 10. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo pour le traitement de la PIDC

Auteur, année, Pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants ou de traitements (N) (Nombre études)	Dose et fréquence IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats				Qualité évaluée avec AMSTAR
						IgIV	Placebo	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)*	Qualité de la preuve (GRADE)	
Eftimov <i>et al.</i> , 2013, s.o. (1985-2012)	Revue systématique (avec méta-analyse)	Patients avec un diagnostic confirmé ou probable de PIDC n.d., n.d.	N = 235 patients, soit 269 traitements (5 ECRA)	Initial : 2 g/kg sur 2 à 5 jours (5 ECRA) Entretien : 1 g/kg sur 1 ou 2 jours aux 3 semaines jusqu'à 24 semaines (1 ECRA)	Paramètres principaux : - Proportion de patients avec amélioration significative de l'incapacité, selon la définition des études originales	55,3 % (78/141)	23,4 % (30/128)	RR = 2,40 (1,72 à 3,36) p < 0,00001 I ² = 0,0 %	Élevée	Bonne
			N = 84 patients, soit 90 traitements (3 ECRA)		- Proportion de patients avec amélioration ≥ 1 point sur l'échelle de Rankin modifiée** (2 à 6 semaines)	32,0 % (16/50)	12,5 % (5/40)	RR = 2,40 (0,98 à 5,83) p = 0,054 I ² = 0,0 %	Modérée	
			N = 215 patients, soit 247 traitements (5 ECRA)		Paramètres secondaires - Variation du score moyen d'incapacité sur l'échelle des études originales (2 à 6 semaines)	s.o.	s.o.	DMS = 1,37 (0,22 à 2,53) p = 0,020 I ² = 93 %	Élevée	
			N = 90 traitements (3 ECRA)		- Variation moyenne de l'incapacité sur l'échelle de Rankin (2 à 6 semaines)	s.o.	s.o.	DM = 0,26 (0,05 à 0,48) p = 0,015 I ² = 13 %	Élevée	
			N = 35 patients, soit 42 traitements (2 ECRA)		- Variation du score global moyen sur l'échelle MRC [£] (2 à 3 semaines)	s.o.	s.o.	DM = 0,78 (- 1,04 à 2,60) p = 0,40 I ² = 0,0 %	n.d.	
			N = 117 patients (1 ECRA)		- Variation du score moyen INCAT [◊] ± ET (24 semaines)	1,1 ± 1,8	0,3 ± 1,3	DM = 0,80 (0,23 à 1,37) p = 0,0058 I ² = s.o.	n.d.	

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; DM : différence moyenne; DMS : différence moyenne standardisée; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; GRADE : *Grading fo Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; INCAT : *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*; MRC : Medical Research Council; N : nombre; RR = risque relatif; s.o. : sans objet

* I² est un indicateur de l'hétérogénéité entre les études intégrées dans la méta-analyse. Une valeur I² < 0,25 indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur > 0,5 une hétérogénéité importante [Higgins *et al.*, 2003].

**Les auteurs de la revue [Eftimov *et al.*, 2013] ont converti les scores des échelles d'incapacité fonctionnelle employées dans chacune des études originales en scores sur une échelle de Rankin modifiée (échelle de 6 points). L'échelle de Rankin propose une approche globale du handicap. Elle comporte six scores de 0 (aucun symptôme) à 5 (incapacité sévère).

£ Le score global de l'échelle du Medical Research Council évalue la force musculaire. Le score minimal indique une paralysie totale, et le score maximal une force normale.

◊ Le score global d'incapacité de l'échelle *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* évalue l'incapacité des bras et des jambes. Il varie de 0 (absence d'incapacité) à 10 (incapacité sévère).

Tableau 11. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV comparativement aux échanges plasmatiques pour le traitement de la PIDC

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants ou de traitements (N) (Nombre études)	Dose et fréquence d'administration IgIV et échanges plasmatiques	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats				Qualité évaluée avec AMSTAR
						IgIV	Échanges plasmatiques	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)	Qualité de la preuve (GRADE)	
Eftimov <i>et al.</i> , 2013, s.o. (1985-2012)	Revue systématique	Patients avec un diagnostic confirmé ou probable de PIDC n.d., n.d.	N = 17 patients soit 32 traitements (1 ECRA)	IgIV : 0,4 g/kg/semaine pendant 3 semaines puis 0,2 g/kg/semaine pendant 3 semaines Échanges plasmatiques : 2/semaine pendant 3 semaines puis 1/semaine pendant 3 semaines	Variation du score moyen d'incapacité sur l'échelle des études originales ± ET (6 semaines)	36,1 ± 32	38,3 ± 34,6	DMS = - 0,06 (- 0,76 à 0,63) p = 0,86 I ² = s.o.	Modérée	Bonne

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; DMS : différence moyenne standardisée; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; GRADE : *Grading fo Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*; IgIV : immunoglobulines intraveineuses

Tableau 12. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV comparativement à la prednisolone pour le traitement de la PIDC

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants ou de traitements (N) (Nombre études)	Dose et fréquence administration IgIV et prednisolone	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats				Qualité évaluée avec AMSTAR
						IgIV	Prednisolone	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)	Qualité de la preuve (GRADE)	
Eftimov <i>et al.</i> , 2013, s.o. (1985-2012)	Revue systématique	Patients avec un diagnostic confirmé ou probable de PIDC n.d., n.d.	N = 29 traitements (1 ECRA)	IgIV : 2 g/kg sur 1 à 2 jours Prednisolone : 60 mg pendant 2 semaines,	Paramètres principaux : - Proportion de patients avec amélioration significative de l'incapacité, selon la définition des études originales (4 semaines)	56,3 % (9/16)	61,5 % (8/13)	RR = 0,91 (0,50 à 1,68) p = 0,77 I ² = s.o.	Modérée	Bonne
			N = 31 traitements (1 ECRA)	40 mg pendant 1 semaine, 30 mg pendant 1 semaine, 20 mg pendant 1 semaine,	- Proportion de patients avec amélioration ≥ 1 point sur l'échelle de Rankin modifiée** (4 semaines)	41,2 % (7/17)	42,9 % (6/14)	RR = 0,96 (0,42 à 2,20) p = 0,92 I ² = s.o.	n.d.	
			N = 48 traitements (1 ECRA)	10 mg pendant 1 semaine	Paramètres secondaires - Variation du score moyen d'incapacité sur l'échelle des études originales ± ET (2 semaines)	0,71 ± 1,27	0,58 ± 0,93	DM = 0,13 (- 50 à 0,76) p = 0,69 I ² = s.o.	n.d.	

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants ou de traitements (N) (Nombre études)	Dose et fréquence administration IgIV et prednisolone	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats				Qualité évaluée avec AMSTAR
						IgIV	Prednisolone	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)	Qualité de la preuve (GRADE)	
			N = 48 traitements (1 ECRA)		- Variation moyenne de l'incapacité sur l'échelle de Rankin ± ET (4 semaines)	- 0,38 ± 0,65	- 0,17 ± 0,76	DM = -0,21 (- 61 à 0,19) p = 0,30 I ² = s.o	n.d.	
			N = 46 traitements (1 ECRA)		- Variation du score global moyen sur l'échelle MRC ^f ± ET (4 semaines)	2,3 ± 3,2	1,8 ± 3,2	DM = 0,50 (- ,35 à 2,35) p = 0,60 I ² = s.o	n.d.	

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; GRADE : *Grading fo Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; MRC : Medical Research Council; RR : risque relatif; s.o. : sans objet

**Les auteurs de la revue [Eftimov *et al.*, 2013] ont converti les scores des échelles d'incapacité fonctionnelle employées dans chacune des études originales en scores sur une échelle de Rankin modifiée (échelle de 6 points). L'échelle de Rankin propose une approche globale du handicap. Elle comporte six scores de 0 (aucun symptôme) à 5 (incapacité sévère).

f Le score global de l'échelle du Medical Research Council évalue la force musculaire. Le score minimal indique une paralysie totale, et le score maximal une force normale.

Tableau 13. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV comparativement à la méthylprednisolone pour le traitement de la PIDC

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (Nombre études)	Dose et fréquence administration IgIV et méthyl-prednisolone	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats				Qualité évaluée avec AMSTAR
						IgIV	Méthyl-prednisolone	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)*	Qualité de la preuve (GRADE)	
Eftimov <i>et al.</i> , 2013, s.o. (1985-2012)	Revue systématique	Patients avec un diagnostic confirmé ou probable de PIDC n.d., n.d.	N = 45 patients (1 ECRA) N = 45 patients (1 ECRA)	IgIV : 2 g/kg/mois pendant 6 mois méthyl-prednisolone : 2 g/mois pendant 6 mois	Paramètres principaux : - Proportion de patients avec amélioration significative de l'incapacité, selon la définition des études originales (15 jours) - Proportion de patients avec amélioration ≥ 1 point sur l'échelle de Rankin modifiée** (15 jours)	20,8 % (5/24) 16,7 % (4/24)	14,3 % (3/21) 23,8 % (5/21)	RR = 1,46 (0,4 à 5,38) p = 0,57 I ² = s.o RR = 0,70 (0,22 à 2,27) p = 0,55 I ² = s.o	Modérée Modérée	Bonne

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (Nombre études)	Dose et fréquence administration IgIV et méthyl-prednisolone	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats				Qualité évaluée avec AMSTAR
						IgIV	Méthyl-prednisolone	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)*	Qualité de la preuve (GRADE)	
			N = 43 patients (1 ECRA)		Paramètres secondaires - Variation du score moyen d'incapacité sur l'échelle des études originales ± ET (15 jours)	0,12 ± 1,3	0,16 ± 1,1	DM = - 0,04 (- 0,76 à 0,68) p = 0,91 I ² = s.o	Modérée	
			N = 43 patients (1 ECRA)		- Variation moyenne de l'incapacité sur l'échelle de Rankin ± ET (15 jours)	0,08 ± 0,72	0,32 ± 0,58	DM = -0,24 (- 0,63 à 0,15) p = 0,23 I ² = s.o	Modérée	
			N = 43 patients (1 ECRA)		- Variation du score global moyen sur l'échelle MRC [£] ± ET (15 jours)	1,63 ± 4,46	1,26 ± 3,46	DM = 0,37 (- 2,00 à 2,74) p = 0,76 I ² = s.o	n.d.	
			N = 44 patients (1 ECRA)		- Variation du score moyen d'incapacité ONLS [§] ± ET (24 semaines)	0,63 ± 1,61	0,60 ± 1,57	DM = 0,03 (- 0,91 à 0,97) p = 0,95 I ² = s.o	n.d.	

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; GRADE : *Grading fo Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; MRC : Medical Research Council; ONLS : *Overall Neuropathy Limitation Scale*; RR : risque relatif; s.o. : sans objet

**Les auteurs de la revue [Eftimov *et al.*, 2013] ont converti les scores des échelles d'incapacité fonctionnelle employées dans chacune des études originales en scores sur une échelle de Rankin modifiée (échelle de 6 points). L'échelle de Rankin propose une approche globale du handicap. Elle comporte six scores de 0 (aucun symptôme) à 5 (incapacité sévère).

£ Le score global de l'échelle du Medical Research Council évalue la force musculaire. Le score minimal indique une paralysie totale, et le score maximal une force normale.

§Le score global de l'échelle *Overall Neuropathy Limitation Scale* (ONLS) évalue l'incapacité. Il varie habituellement de 0 (aucune incapacité) à 12 (incapacité maximale).

2.2.7 Sclérose en plaques

2.2.7.1 Revue systématique publiée par le groupe Cochrane

Une revue systématique du groupe Cochrane publiée en 2010 a été repérée [Gray *et al.*, 2010]. Son objectif était d'évaluer les bénéfices et les risques des IgIV pour prévenir les rechutes et pour retarder la progression de la maladie, chez les patients atteints de sclérose en plaques, selon les critères diagnostiques de Poser et ses collaborateurs [1983]. Trois principaux paramètres de résultat ont été définis : 1- la progression de la maladie, évaluée par l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS); 2- le taux de rechute, exprimé en nombre de rechutes par année; 3- la proportion de patients sans rechute à la fin de la période de traitement. Six ECRA répondant aux critères d'inclusion définis par les auteurs de cette revue ont été retenus. Leurs résultats ont été présentés en fonction du type de sclérose en plaques : sclérose en plaques rémittente, sclérose en plaques secondaire progressive et sclérose en plaques primaire progressive. Le cas échéant, ces résultats ont été présentés selon la dose. Les auteurs ont réalisé une méta-analyse des effets des IgIV lorsque les données le permettaient. Lorsqu'une seule étude était repérée, les auteurs en ont décrit les résultats de façon sommaire. Pour les besoins de la présente revue systématique, les résultats des études primaires retenues par le groupe Cochrane et ceux des méta-analyses ont été extraits selon le type de sclérose en plaques, pour les trois paramètres précités (tableau 14).

2.2.7.1.1 Sclérose en plaques rémittente

Quatre ECRA, en groupes parallèles et en double insu, ont comparé les IgIV au placebo chez 366 patients atteints de sclérose en plaques rémittente, avec un suivi de 1 à 2 ans, et pour des doses d'IgIV de 0,15 à 0,4 g/kg par mois [Fazekas *et al.*, 2008; Lewanska *et al.*, 2002; Achiron *et al.*, 1998; Fazekas *et al.*, 1997].

Des résultats statistiquement significatifs en faveur des IgIV ont été observés concernant la progression de la maladie évaluée par le score EDSS dans deux études [Lewanska *et al.*, 2002; Fazekas *et al.*, 1997]. Toutefois, la taille de l'effet a semblé faible (moins de 0,5 point sur le score global EDSS). Des résultats non significatifs ont été observés dans la troisième étude [Achiron *et al.*, 1998], et la quatrième n'indique pas de résultats pour ce paramètre [Fazekas *et al.*, 2008].

Les résultats de la méta-analyse du groupe Cochrane [Gray *et al.*, 2010] ont montré un effet statistiquement significatif en faveur des IgIV par rapport au taux de rechute pour les faibles doses d'IgIV (c.-à-d. 0,15 à 0,2 g/kg/mois), les fortes doses d'IgIV (c.-à-d. 0,4 g/kg/mois) et lorsque les faibles et les fortes doses ont été groupées. Toutefois, une hétérogénéité importante ($I^2 > 0,5$) a été observée. Il est à souligner que, sur les 4 ECRA inclus dans la méta-analyse, une différence statistiquement significative en faveur des IgIV était présente uniquement pour 2 d'entre eux [Achiron *et al.*, 1998; Fazekas *et al.*, 1997].

Les résultats de la méta-analyse du groupe Cochrane [Gray *et al.*, 2010] ont montré un effet statistiquement significatif en faveur des IgIV sur la proportion de patients sans rechute, pour les doses groupées d'IgIV, mais pas chez chacun des sous-groupes qui ont pris les faibles ou les fortes doses d'IgIV. Une hétérogénéité importante ($I^2 > 0,5$) a également été observée. Plus précisément, dans 2 des 4 ECRA [Achiron *et al.*, 1998; Fazekas *et al.*, 1997], une différence statistiquement significative en faveur des IgIV a été observée entre les groupes. Dans un troisième ECRA, une différence en faveur des IgIV a également été observée, mais aucun test statistique n'a été réalisé [Lewanska *et al.*, 2002]. On n'a pas observé de différence significative dans le quatrième ECRA [Fazekas *et al.*, 2008].

2.2.7.1.2 Sclérose en plaques secondaire progressive

Deux ECRA, en groupes parallèles et en double insu, ont comparé les IgIV au placebo chez 515 patients atteints de sclérose en plaques secondaire progressive, avec un suivi d'un peu plus de 2 ans dans les deux cas, et pour des doses d'IgIV de 0,4 g/kg aux 4 semaines ou de 1 g/kg/mois [Pohlau *et al.*, 2007; Hommes *et al.*, 2004]. La méta-analyse du groupe Cochrane [Gray *et al.*, 2010] réalisée à partir des résultats de ces deux ECRA n'a pas trouvé de différence significative entre les groupes IgIV et placebo sur la proportion de patients avec progression de la maladie mesurée par le score EDSS. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes IgIV et placebo concernant les différents paramètres cliniques étudiés dans l'étude de Hommes et ses collaborateurs [2004]. L'étude de Pohlau et ses collaborateurs [2007] a inclus quant à elle une population mixte de patients atteints de sclérose en plaques progressive secondaire ou de sclérose en plaques progressive primaire. L'analyse principale de cette étude portait sur l'ensemble de la population des patients qui avaient reçu au moins une fois le traitement à l'étude après la répartition aléatoire (population en intention de traitement). Cette analyse a montré une différence statistiquement significative en faveur des IgIV par rapport au temps moyen jusqu'à la progression de la maladie mesurée avec le score EDSS (paramètre principal de l'étude) et concernant la proportion de patients avec progression de la maladie (paramètre secondaire), mais pas à propos de la variation moyenne du score EDSS (paramètre secondaire). Et, surtout, dans la sous-population des patients atteints de sclérose en plaques progressive secondaire, une différence statistiquement significative entre les groupes n'a été observée pour aucun des paramètres étudiés.

2.2.7.1.3 Sclérose en plaques primaire progressive

Les données sur l'efficacité des IgIV dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive reposent sur un unique ECRA, celui de Pohlau et ses collaborateurs [2007], qui, comme nous l'avons mentionné ci-dessus, a également inclus des patients atteints de sclérose en plaques secondaire progressive. Cette étude a porté sur 34 patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive dont seuls 18 ont terminé l'étude, et elle montre des résultats disparates dans cette sous-population de patients selon le paramètre de résultat considéré.

2.2.7.2 Mise à jour de la revue Cochrane

Aucun nouvel ECRA portant sur l'efficacité des IgIV pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques n'a été repéré lors de la mise à jour de la revue systématique du groupe Cochrane [Gray *et al.*, 2010].

Toutefois, une méta-analyse en réseau réalisée également par le groupe Cochrane a été trouvée [Tramacere *et al.*, 2015]. Son objectif était de comparer et de classer 15 traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs utilisés pour soigner les patients atteints de la sclérose en plaques récurrente, selon leurs bénéfices et leur acceptabilité. Cette méta-analyse a inclus les 4 mêmes ECRA que ceux inclus par Gray et ses collaborateurs [2010] pour évaluer l'efficacité des IgIV dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques rémittente. Les résultats de cette méta-analyse en réseau ont permis de classer les IgIV à la sixième meilleure position quant à la proportion de patients qui ont subi une nouvelle rechute dans les 12 mois et pour la proportion de patients dont l'incapacité s'est aggravée dans les 24 mois, avec un niveau de confiance très faible dans les données pour ces deux paramètres. Les IgIV ont été classées en cinquième meilleure position quant à la proportion de patients qui ont subi une

nouvelle rechute dans les 24 mois, avec un niveau de confiance modéré dans les données (tableau 15). Les auteurs ont conclu que l'alemtuzumab, le natalizumab et le fingolimod étaient les meilleures options de traitement dans les cas de sclérose en plaques rémittente pour prévenir les rechutes (avec un recul de 24 mois) parmi les traitements dont les données ont un niveau de confiance modéré ou élevé, et que, pour prévenir l'aggravation de l'incapacité à 24 mois, seul le natalizumab avait montré un effet bénéfique par rapport au placebo, avec un niveau de preuve modéré (les autres molécules avec un effet bénéfique avaient un niveau de preuve faible ou très faible). Comme le soulignent les auteurs, ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison, notamment, du faible nombre d'études disponibles concernant la plupart des traitements évalués.

Enfin, une seconde méta-analyse [Olyaeemanesh *et al.*, 2016] dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des IgIV pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques rémittente a été repérée. Celle-ci a inclus les 4 ECRA détaillés ci-dessus [Fazekas *et al.*, 2008; Lewanska *et al.*, 2002; Achiron *et al.*, 1998; Fazekas *et al.*, 1997] et 2 études supplémentaires [Kocer *et al.*, 2004; Strasser-Fuchs *et al.*, 2000]. Ses résultats sont globalement concordants avec ceux de Gray et ses collaborateurs [2010].

2.2.7.3 Synthèse

L'efficacité des IgIV pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques repose sur 6 ECRA de bonne qualité méthodologique, qui ont comparé les IgIV au placebo sur des périodes de 12 à 27 mois, avec des doses d'IgIV comprises entre 0,15 et 0,4 g/kg/mois. Les résultats d'une méta-analyse [Gray *et al.*, 2010] jugée de qualité méthodologique moyenne, réalisée à partir de ces études par le groupe Cochrane, sont disponibles pour certains paramètres dans les cas de sclérose en plaques rémittente ou de sclérose en plaques secondaire progressive.

À propos de la sclérose en plaques rémittente, les données sont issues de 4 ECRA en double insu et en groupes parallèles, qui ont comparé les IgIV au placebo chez un total de 366 patients [Fazekas *et al.*, 2008; Lewanska *et al.*, 2002; Achiron *et al.*, 1998; Fazekas *et al.*, 1997]. Les résultats relatifs à la progression de la maladie mesurée avec le score EDSS sont hétérogènes entre les études, et la pertinence clinique de la différence statistiquement significative observée dans 2 des 4 ECRA semble faible. Les auteurs de la revue Cochrane [Gray *et al.*, 2010] n'ont pas considéré que les résultats relatifs à la progression de la maladie étaient robustes. Les résultats concernant les taux de rechute et la proportion de patients sans rechute issus de la méta-analyse Cochrane montrent un effet statistiquement significatif en faveur des IgIV, mais une hétérogénéité importante a été constatée sur ces paramètres, les résultats n'étant pas tous concordants d'une étude à l'autre.

Dans le cas de la sclérose en plaques progressive secondaire, les données sont issues de 2 ECRA en double insu et en groupes parallèles, qui ont comparé les IgIV au placebo chez un total de 515 patients [Pohlau *et al.*, 2007; Hommes *et al.*, 2004]. Les données disponibles ont montré que les IgIV n'étaient pas efficaces pour prévenir les rechutes ou retarder la progression de la maladie.

Les données relatives à la sclérose en plaques primaire progressive sont limitées, puisqu'elles reposent sur un unique ECRA en double insu et en groupes parallèles qui a comparé les IgIV au placebo chez 34 patients [Pohlau *et al.*, 2007]. En raison de résultats disparates selon les paramètres étudiés et compte tenu du faible nombre de patients inclus, les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des IgIV pour traiter ce type de sclérose en plaques.

D'autres options thérapeutiques semblent plus efficaces que les IgIV pour traiter les patients atteints de sclérose en plaques rémittente, selon les résultats d'une méta-analyse en réseau du groupe Cochrane [Tramacere *et al.*, 2015].

Aucun ECRA n'a été réalisé au-delà de 27 mois, ce qui est court eu égard à la durée de la maladie (30 à 40 ans pour la sclérose en plaques rémittente récurrente). Aucun ECRA ayant comparé de façon directe les IgIV à un traitement actif n'a été repéré.

Tableau 14. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la sclérose en plaques

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR ou CASP-ECRA
						IgIV	Placébo	Effet (IC 95 %)* valeur de p Hétérogénéité (I ² *)	
Sclérose en plaques rémittente									
Fazekas <i>et al.</i> , 1997, Autriche (1992-1996)	ECRA en groupes parallèles, double insu, IgIV versus placebo	IgIV : 57F/18H, 36,7 ans (34,3 à 39,1) Placébo : 54F/19H, 37,3 ans (35,0 à 39,6)	N = 148 IgIV : N = 75, placebo : N = 73	0,15 à 0,2 g/kg par mois pendant 2 ans	Paramètre principal : - Moyenne variation EDSS ^b (IC 95 %) (2 ans)	- 0,23 (- 0,43 à - 0,03)	0,12 (- 0,13 à + 0,37)	p = 0,008	Bonne
					Paramètres secondaires : - Moyenne taux de rechute annuel (IC 95 %) - Proportion de patients sans rechute (2 ans)	0,52 (0,32 à 0,72) 53 %	1,26 (0,75 à 1,77) 36 %	p = 0,0037 p = 0,03	
Achiron <i>et al.</i> , 1998, Israël n.p.	ECRA en groupes parallèles, double insu, IgIV versus placebo	IgIV : 16F/4H, 35,4 ± 2,1 ans Placébo : 16 F/4H, 33,8 ± 2,4 ans	N = 40 (38 analysés, 19 dans chaque groupe)	Initial : 0,4 g/kg pendant 5 jours Entretien : 0,4 g/kg aux 2 mois pendant 2 ans	Paramètre principal : - Moyenne taux de rechute annuel - Proportion de patients sans rechute (2 ans)	0,59 31,6 %	1,61 0 %	p = 0,0006 p = 0,001	Bonne
					Paramètres secondaires : - Moyenne variation EDSS ^b (2 ans)	- 0,3	+ 0,15	p ≥ 0,05	
Lewanska <i>et al.</i> , 2002, Pologne n.p.	ECRA en groupes parallèles, double insu, IgIV versus placebo	IgIV 0,2 g/kg : 11F/6H, 38 ± 6,96 ans IgIV 0,4 g/kg : 11F/4H, 31,1 ± 6,08 ans Placébo : 7F/10H, 41,8 ± 6,98 ans	N = 51 IgIV 0,2 g/kg : N = 17, IgIV 0,4 g/kg : N = 15, placebo : N = 17	Faible dose : 0,2 g/kg par mois pendant 1 an Forte dose : 0,4 g/kg par mois pendant 1 an	Paramètre principal : - Moyenne taux de rechute annuel ± ET • Faible dose • Forte dose • Faible ou forte dose (1 an)	0,88 ± 1,26 0,87 ± 0,99 0,88 ± 1,13	1,24 ± 0,75	p = 0,5797 p = 0,5915 p = 0,9999	Bonne
					Paramètres secondaires : - Moyenne variation EDSS ± ET • Faible dose • Forte dose • Faible ou forte dose - Proportion de patients sans rechute • Faible dose • Forte dose • Faible ou forte dose (1 an)	- 0,029 ± 0,41 - 0,0667 ± 0,32 - 0,469 ± 0,37 47,07 % 50 % n.d.	0,29 (0,37) 11,76 %	p = 0,0354 p = 0,0264 p = 0,0030 n.d. n.d. n.d.	

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR ou CASP-ECRA
						IgIV	Placébo	Effet (IC 95 %)* valeur de p Hétérogénéité (I ² *)	
Fazekas <i>et al.</i> , 2008, Autriche (1992 à 1996)	ECRA multicentrique en groupes parallèles, double insu, IgIV versus placebo	95F/32H IgIV 0,2 g/kg : n.d. 31,9 ± 7,5 ans IgIV 0,4 g/kg : n.d. 34,4 ± 7,9 ans Placébo : n.d. 33,0 ± 8,7 ans	N = 127 IgIV 0,2 g/kg : N = 44, IgIV 0,4 : N = 42, placebo : N = 41	Faible dose : 0,2 g/kg aux 4 semaines pendant 48 semaines Forte dose : 0,4 g/kg aux 4 semaines pendant 48 semaines	Paramètre principal : - Proportion de patients sans rechute	56,8 % 59,5 % 58,1 %	68,3 %	n.d. n.d. p = 0,29	Bonne
					Paramètres exploratoires : - Moyenne taux de rechute annuel ± ET	1,00 ± 1,97 0,88 ± 2,04 0,94 ± 1,99	0,50 ± 1,02	n.d. n.d. n.d.	
Gray <i>et al.</i> , 2010, s.o. (1966-2009)	Méta-analyse Cochrane	Participants avec diagnostic confirmé ou probable de sclérose en plaques (confirmation clinique ou par des tests en laboratoire) selon les critères de Poser <i>et al.</i> (Poser 1983). n.d. n.d.	N = 431 pour le paramètre taux de rechute (faible dose : N = 274, forte dose : N = 157) (4 ECRA) N = 426 pour le paramètre proportion de patients sans rechute (faible dose : N = 269,	Faible dose : 0,15 à 0,2 g/kg par mois pendant 1 ou 2 ans Fortes doses : 0,4 g/kg par mois pendant 1 an ou tous les 2 mois pendant 2 ans	- Taux de rechute annuel	n.d.	n.d.	DMP = - 0,73 (- 0,79 à - 0,67) p < 0,00001 I ² = 85 % DMP = -0,48 (- 0,82; - 0,14) p = 0,0058 I ² = 81 %	Moyenne
					- Proportion de patients sans rechute	46,7 % (64/137) 50,0 % (39/78)	57,6 % (76/132) 62,0 % (49/79)	RC = 0,65 (0,40; 1,06) p = 0,087 I ² = 76 % RC = 0,59 (0,30; 1,17) p = 0,13 I ² = 79 %	

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR ou CASP-ECRA
						IgIV	Placébo	Effet (IC 95 %)* valeur de p Hétérogénéité (I ² *)	
			forte dose : N = 157 (4 ECRA)		<ul style="list-style-type: none"> Faible ou forte dose (1 ou 2 ans) 	47,9 % (103/215)	59,2 % (125/211)	RC = 0,63 (0,42; 0,94) p = 0,023 I ² = 72 %	
Sclérose en plaques secondaire progressive									
Hommes <i>et al.</i> , 2004, Canada + 8 pays européens (1997-2001)	ECRA multicentrique en groupes parallèles, double insu, IgIV versus placebo	IgIV : 100F/59H 44,0 ± 7,2 ans Placébo : 93F/66H, 43,4 ± 6,8 ans	N = 318 (159 dans chaque groupe)	1 g/kg par mois pendant 27 mois	Paramètres secondaires : - Proportion de patients avec progression maladie sur score EDSS - Taux de rechute annuel - Proportion de patients sans rechute (27 mois)	48,4 % 0,46 51,6 %	44,0 % 0,46 47,8 %	RTI : 1,11 (0,80-1,53) p = 0,53 n.d. p ≥ 0,05 ^m	Bonne
Gray <i>et al.</i> , 2010, s.o. (1966-2009)	Méta-analyse Cochrane	Participants avec diagnostic confirmé ou probable de sclérose en plaques (confirmation clinique ou par des tests en laboratoire) selon les critères de Poser <i>et al.</i> , 1983 n.d. n.d.	N = 515 (2 ECRA)	1 g/kg par mois pendant 27 mois ou 0,4g/kg aux 4 semaines pendant 112 semaines	- Proportion de patients avec progression de la maladie sur score EDSS ^o (112 semaines ou 27 mois)	49,6 % (128/258)	50,6 % (130/257)	RC = 0,96 (0,68; 1,36) p = 0,82 I ² = 59 %	Moyenne
Sclérose en plaques secondaire progressive (SPSP) ou sclérose en plaques primaire progressive (SPPP)									
Pöhlau <i>et al.</i> , 2007, Allemagne (1997 à 2001)	ECRA multicentrique en groupes parallèles, double insu, IgIV versus placebo	SPPS + SPPP IgIV : 68F/48H 47,8 ± 9,6 ans Placébo : 68F/47H 48,1 ± 9,3 ans	SPSP + SPPP N = 231	0,4 g/kg aux 4 semaines pendant 112 semaines	SPSP + SPPP Paramètre principal : - Temps moyen jusqu'à progression maladie sur score EDSS ^s ± ET Paramètres secondaires : - Proportion de patients avec progression maladie sur score EDSS - Variation moyenne score EDSS (intervalle)	74,0 ± 3,7 48 % 0 (- 2,5; +2,5)	61,8 ± 3,2 63 % + 0,5 (- 2,0; + 2,5)	p = 0,0406 p = 0,0284 N.S. [§]	Bonne

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR ou CASP-ECRA
						IgIV	Placébo	Effet (IC 95 %)* valeur de p Hétérogénéité (I ² *)	
		SPSP IgIV : 61F/38H, 47,8 ± 9,8 ans Placébo : 62F/36H, 48,1 ± 9,1 ans	SPSP IgIV : N = 99 (48 ont terminé) Placébo : N = 98 (47 ont terminé)		SPSP Paramètre principal : - Temps moyen jusqu'à progression maladie sur score EDSS [‡] ± ET Paramètres secondaires : - Proportion de patients avec progression maladie sur score EDSS - Proportion de patients sans rechute	72,8 ± 3,6 52 % 63 %	61,8 ± 3,5 61 % 64 %	p = 0,0890 p = 0,1695 N.S. [§]	
		SPPP IgIV : 7F/10H 47,8 ± 8,7 ans Placébo : 6F/11H 48,1 ± 10,5 ans	SPPP IgIV : N = 17 (8 ont terminé) Placébo : N = 17 (10 ont terminé)		SPPP Paramètre principal : - Temps moyen jusqu'à progression maladie sur score EDSS [‡] ± ET Paramètre secondaire : - Proportion de patients avec progression maladie sur score EDSS	96,6 ± 13,4 29 %	68,9 ± 10,5 71 %	p = 0,1602 p = 0,0164	

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; DMP : différence de moyenne pondérée; ECRA : essai clinique à répartition non aléatoire; EDSS : *Expanded Disability Status Scale*; ET : écart-type; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; n.d. : non disponible; n.p. : non précisé; N.S. : non significatif; RC : rapport de cotes; RTI : ratio taux d'incidence; SPSP : sclérose en plaques secondaire progressive; SPPP : sclérose en plaques primaire progressive

* L'effet du traitement et la valeur de I² ne sont précisés que si disponibles. I² est un indicateur de l'hétérogénéité entre les études intégrées dans la méta-analyse. Une valeur I² < 0,25 indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur > 0,5 une hétérogénéité importante [Higgins *et al.*, 2003].

‡ Le score global de l'échelle *Expanded Disability Status Scale* évalue l'incapacité. Il comprend 20 niveaux et varie de 0 (normal) à 10 (décès), par demi-points.

Ω Dans la méta-analyse de Gray et ses collaborateurs [2010], la progression de la maladie a été définie comme suit : détérioration prolongée (période d'au moins 3 mois) du score EDSS de 1 point ou plus, si score EDSS au début de l'étude < 5,5, ou de 0,5 point et plus si score EDSS au début de l'étude ≥ 5,5.

⊞ Dans l'étude de Hommes et ses collaborateurs [2004], le résultat a été exprimé en proportion de patients qui ont rechuté (et non en proportion de patients sans rechute), soit 52,2 % pour le groupe placebo et 48,4 % pour le groupe IgIV. La valeur de p a été de 0,58, avec un rapport de cotes de 0,86 (IC à 95 % : 0,55 à 1,34).

✖ Dans l'étude de Pohlau et ses collaborateurs [2007], la progression de la maladie a été définie comme suit : détérioration prolongée (période de 16 semaines) du score EDSS de 1 point ou plus, si score EDSS au début de l'étude ≤ 5,0 ou de 0,5 point et plus si score EDSS au début de l'étude > 5,0.

§ La valeur de p n'est pas disponible, mais les auteurs [Pohlau *et al.*, 2007] indiquent que le résultat n'est pas statistiquement significatif. Dans l'article original, le résultat présenté correspond à la proportion de patients avec rechute car aucun résultat présenté à propos de patients sans rechute.

Tableau 15. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité des IgIV comparativement à d'autres agents (immunosuppresseurs ou immunomodulateurs) pour le traitement de la sclérose en plaques rémittente

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats					Qualité évaluée avec AMSTAR
						Interventions	RR (IC 95 %) de l'intervention versus placebo	SUCRA*	Confiance dans la preuve (GRADE)	Hétérogénéité du réseau (τ^2)	
Tramacere <i>et al.</i> , 2015, s.o. (1966-2014)	Méta-analyse en réseau	Patients avec diagnostic de sclérose en plaques selon les critères diagnostiques de Poser (Poser 1983) ou MacDonald (MacDonald 2001, Polman 2005, Polman 2011), n.d. 18 ans et plus	N = 17 897 proportion de patients avec nouvelle rechute à 12 mois (29 ECRA)	IgIV : 0,15 à 0,4 g /kg/mois	Proportion de patients avec nouvelle rechute [#] (12 mois)	Alemtuzumab	0,40 (0,31 à 0,51)	97 %	Modérée	0,01 (faible)	Bonne
			Mitoxantrone			0,39 (0,20 à 0,76)	93 %	Faible			
			Natalizumab			0,56 (0,43 à 0,73)	85 %	Élevée			
			Fingolimod			0,63 (0,53 à 0,73)	80 %	Faible			
			Diméthyl Fumarate			0,78 (0,66 à 0,92)	55 %	Modérée			
			IgIV			0,78 (0,61 à 1,00)	53 %	Très faible			
			Acétate de glatiramère			0,79 (0,68 à 0,93)	52 %	Modérée			
			Daclizumab			0,79 (0,61 à 1,02)	52 %	Modérée			
			Térfunomide			0,84 (0,72 à 0,99)	42 %	Faible			
Azathioprine	0,88 (0,58 à 1,31)	39 %	Très faible								
Interféron bêta-1a (Rebif)	0,87 (0,76 à 1,01)	36 %	Faible								
Peg-interféron bêta-1a	0,89 (0,70 à 1,13)	33 %	Faible								
Interféron bêta-1b (Betaseron)	0,98 (0,54 à 1,75)	27 %	Très faible								
Interféron bêta-1a (Avonex)	0,92 (0,79 à 1,09)	25 %	Modérée								
Interféron bêta (Avonex, rebif ou Betaseron)	1,05 (0,61 à 1,79)	20 %	Très faible								
N = 16 800 proportion de patients avec nouvelle rechute à 24 mois (26 ECRA)	Proportion de patients avec nouvelle rechute [#] (24 mois)	Alemtuzumab	0,46 (0,38 à 0,55)	96 %	Modérée	0,0036 (faible)					
		Mitoxantrone	0,47 (0,27 à 0,81)	92 %	Très faible						
		Natalizumab	0,56 (0,47 à 0,66)	88 %	Élevée						
		Fingolimod	0,72 (0,64 à 0,81)	71 %	Modérée						
		IgIV	0,74 (0,60 à 0,91)	66 %	Modérée						
		Azathioprine	0,77 (0,55 à 1,07)	57 %	Très faible						
		Acétate de glatiramère	0,83 (0,75 à 0,91)	48 %	Modérée						
		Interféron bêta-1b (Betaseron)	0,85 (0,77 à 0,94)	42 %	Très faible						
		Interféron bêta-1a (Rebif)	0,86 (0,77 à 0,95)	39 %	Faible						
		Interféron bêta (Avonex, rebif ou Betaseron)	0,89 (0,56 à 1,42)	33 %	Très faible						
		Teriflunomide	0,88 (0,75 à 1,03)	32 %	Très faible						
		Laquinimod	0,88 (0,79 à 0,99)	31 %	Très faible						
Diméthyl Fumarate	0,89 (0,81 à 0,98)	30 %	Modérée								
Interféron bêta-1a (Avonex)	0,91 (0,82 à 1,02)	22 %	Faible								
N = 16 800 aggravation de l'incapacité à 24 mois (26 ECRA)	Proportion de patients avec aggravation de	Mitoxantrone	0,20 (0,05 à 0,84)	96 %	Faible	0,0081 (faible)					
		Alemtuzumab	0,35 (0,26 à 0,48)	94 %	Faible						
		Natalizumab	0,64 (0,49 à 0,85)	74 %	Modérée						
		Azathioprine	0,64 (0,30 à 1,37)	64 %	Très faible						
Acétate de glatiramère	0,77 (0,64 à 0,92)	58 %	Très faible								

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats					Qualité évaluée avec AMSTAR
						Interventions	RR (IC 95 %) de l'intervention versus placebo	SUCRA*	Confiance dans la preuve (GRADE)	Hétérogénéité du réseau (τ^2)	
					l'incapacité [§] (24 mois)	IgIV	0,70 (0,39 à 1,27)	56 %	Très faible		
						Interféron bêta-1b (Betaseron)	0,79 (0,65 à 0,97)	51 %	Très faible		
						Diméthyl Fumarate	0,80 (0,67 à 0,94)	50 %	Faible		
						Interféron bêta (Avonex, rebif ou Betaseron)	0,83 (0,34 à 2,07)	40 %	Très faible		
						Interféron bêta-1a (Rebif)	0,86 (0,69 à 1,06)	36 %	Très faible		
						Fingolimod	0,86 (0,73 à 1,03)	34 %	Très faible		
						Laquinimod	0,87 (0,72 à 1,04)	34 %	Faible		
						Teriflunomide	0,87 (0,69 à 1,10)	34 %	Faible		
						Interféron bêta-1a (Avonex)	0,93 (0,77 à 1,13)	21 %	Très faible		

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; GRADE : *Grading fo Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; RR : risque relatif; SUCRA : *Surface Under the Cumulative Ranking Curve*

* *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* représente le pourcentage de bénéfice/acceptabilité d'un traitement qui serait classé le premier sans incertitude. Cette mesure a permis aux auteurs de classer les 15 traitements évalués en prenant en considération leurs bénéfices et leur acceptabilité.

La rechute a été définie par les auteurs comme suit : aggravation récente ou apparition nouvelle des symptômes de dysfonctionnement neurologique, depuis au moins 24 heures, en l'absence de fièvre ou d'une autre maladie aiguë, et avec un intervalle de plus de 30 jours par rapport à un épisode antérieur.

§ L'aggravation de l'incapacité a été définie par les auteurs comme suit : augmentation du score *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) d'au moins 1 point ou de 0,5 point si le score au début l'étude était supérieur ou égal à 5,5, confirmée par deux examens neurologiques successifs avec un intervalle d'au moins 6 mois sans attaque. Une aggravation de l'incapacité confirmée après seulement 3 mois de suivi a été considérée comme un marqueur de substitution de l'incapacité. Le score de l'échelle EDSS, qui évalue l'incapacité, varie de 0 (normal) à 10 (décès).

2.2.8 Syndrome de Guillain-Barré

2.2.8.1 Revue systématique publiée par le groupe Cochrane

Une revue systématique avec méta-analyse réalisée par le groupe Cochrane en 2014 [Hughes *et al.*, 2014] a été repérée. Elle a inclus 12 ECRA qui ont étudié l'efficacité des IgIV chez des adultes ou enfants atteints du syndrome de Guillain-Barré. Parmi ces études, 7 ont comparé les IgIV aux échanges plasmatiques chez 623 patients sévèrement atteints. Ainsi, l'analyse principale de la méta-analyse a porté sur l'efficacité comparative de ces deux traitements. Dans la majorité des études, les IgIV ont été administrées à la dose de 2 g/kg sur 4 ou 5 jours. Le paramètre de résultat principal de la méta-analyse a été la variation du grade d'incapacité 4 semaines après la répartition aléatoire, évaluée sur une échelle d'incapacité [Hughes *et al.*, 1978] comportant 7 grades (grade 1 = en bonne santé, jusqu'à grade 7 = décès). Les paramètres secondaires d'efficacité comprenaient la mortalité, la proportion de patients décédés ou invalides après 12 mois, la proportion de patients avec une amélioration du grade d'incapacité ≥ 1 après 4 semaines et la proportion de patients avec rechute ou fluctuation liée au traitement après 12 semaines.

Les résultats de la méta-analyse ont montré :

- une absence de différence significative entre les IgIV et les échanges plasmatiques relativement à la variation du grade d'incapacité après 4 semaines (5 ECRA, 536 patients adultes majoritairement) avec une preuve de qualité modérée. Il n'y a également pas eu de différence significative concernant les paramètres secondaires d'efficacité avec une preuve de qualité de faible à modérée) (tableau 16).
- une absence de différence significative entre les échanges plasmatiques suivis d'IgIV par rapport à des échanges plasmatiques seuls relativement à la variation du grade d'incapacité après 4 semaines (1 ECRA, 249 patients adultes). Il n'y a également pas eu de différence significative concernant les paramètres secondaires d'efficacité (tableau 17).
- une différence significative en faveur des IgIV par rapport au traitement des symptômes relativement à la variation du grade d'incapacité après 4 semaines (1 ECRA, 21 patients pédiatriques avec atteinte modérée) (tableau 18).
- une absence de différence significative entre les IgIV et l'immunoabsorption relativement à la variation du grade d'incapacité après 4 semaines (1 ECRA, 38 patients) (tableau 19), entre les IgIV à 1,2 g/kg sur 3 jours et les IgIV à 2,4 g/kg sur 6 jours (1 ECRA, 39 patients) (tableau 21) et entre les IgIV à 2 g/kg sur 2 jours et les IgIV à 2 g/kg sur 5 jours (1 ECRA, 49 patients) (tableau 22).
- une différence significative en faveur de l'immunoabsorption suivie d'IgIV par rapport à l'immunoabsorption seule relativement à la variation du grade d'incapacité après 4 semaines (1 ECRA, 34 patients) (tableau 20). Toutefois, selon les auteurs de la revue Cochrane, ce résultat ne constitue pas une preuve probante de la supériorité de l'immunoabsorption suivie d'IgIV compte tenu des limites de l'étude originale.

Les auteurs de la revue Cochrane [Hughes *et al.*, 2014] ont conclu que, selon une preuve de qualité modérée, les IgIV administrées dans les 2 semaines suivant le début des symptômes avaient une efficacité similaire à celle des échanges plasmatiques, lesquels sont reconnus comme

étant plus efficaces que le traitement des symptômes [Raphaël *et al.*, 2012] pour accélérer la récupération des patients sévèrement atteints par le syndrome de Guillain-Barré. Ils ont par ailleurs indiqué qu'il n'y avait pas de comparaison appropriée chez l'adulte entre les IgIV et le placebo (ou l'absence de traitement ou le traitement des symptômes), mais que, chez l'enfant, une preuve de qualité faible suggérait que les IgIV étaient plus efficaces que le traitement des symptômes pour accélérer la récupération. En outre, selon une preuve de qualité modérée, l'ajout d'IgIV après un traitement par échanges plasmatiques n'apporterait pas de bénéfice additionnel par rapport aux échanges plasmatiques seuls.

2.2.8.2 Mise à jour de la revue Cochrane

Lors de la mise à jour de la revue Cochrane [Hughes *et al.*, 2014], un ECRA a été repéré. Cet essai avait comparé en étude ouverte les IgIV (dose de 2 g/kg sur 5 jours) aux échanges plasmatiques chez 37 participants [Chaudhuri *et al.*, 2014]. Ces résultats indiquent que la force musculaire évaluée sur l'échelle du MRC n'a pas été statistiquement différente entre les groupes IgIV et échanges plasmatiques au moment de l'admission à l'hôpital, puis au moment du congé (tableau 16). Toutefois, la variation du score du MRC entre ces deux périodes n'a pas été calculée, et la différence entre les groupes n'a pas été testée. Des résultats ont également été présentés relativement au grade d'incapacité, évalué sur l'échelle de Hughes [1978] à 30, 60, 180 et 365 jours, mais les différences entre les groupes n'ont pas été testées. Les auteurs concluent que les groupes IgIV et échanges plasmatiques ont présenté des améliorations similaires relativement à la force musculaire et au grade d'incapacité. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

2.2.8.3 Synthèse

Une revue systématique du groupe Cochrane avec méta-analyse, publiée en 2014 [Hughes *et al.*, 2014], a repéré 12 ECRA qui ont étudié l'efficacité des IgIV chez des adultes ou des enfants atteints du syndrome de Guillain-Barré. Parmi ces études, 7 ont comparé les IgIV aux échanges plasmatiques chez 623 patients sévèrement atteints. Dans la majorité des études, les IgIV ont été administrées à la dose de 2 g/kg sur 4 ou 5 jours. Les résultats de la méta-analyse indiquent que les IgIV, administrées dans les 2 semaines suivant le début des symptômes, ont une efficacité similaire à celle des échanges plasmatiques relativement à l'amélioration du grade d'incapacité après 4 semaines chez des patients sévèrement atteints (preuve de qualité modérée). De même, les autres paramètres étudiés liés à la morbidité ou à la mortalité n'ont pas montré de différences significatives entre les deux traitements (qualité de preuve de faible à modérée). L'ajout d'IgIV après un traitement par échanges plasmatiques n'apporterait pas de bénéfice additionnel par rapport aux échanges plasmatiques seuls (1 ECRA, 249 adultes). Chez des enfants avec atteinte modérée, les IgIV seraient plus efficaces que le traitement des symptômes relativement à l'amélioration du grade d'incapacité après 4 semaines (1 ECRA, 21 enfants). Les résultats du seul ECRA [Chaudhuri *et al.*, 2014] repéré lors de la mise à jour de la revue Cochrane ne modifient pas ces conclusions.

Tableau 16. Synthèse des résultats d'une méta-analyse et d'une étude sur l'efficacité des IgIV comparativement aux échanges plasmatiques (EP) pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N) (Nombre études)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats				Qualité évaluée avec AMSTAR ou CASP-ECRA
						IgIV	EP	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)*	Qualité de la preuve (GRADE)	
Hughes <i>et al.</i> , 2014, s.o. (1966-2013)	Revue systématique (avec méta-analyse)	Patients atteints du syndrome de Guillain-Barré	N = 536 (5 ECRA)	2 g/kg sur 4 ou 5 jours	Paramètre principal : Changement de grade d'incapacité ± ET (4 semaines)	n.d.	n.d.	DM = - 0,02 (- 0,25 à 0,20) p = 0,83 I ² = 41 %	Modérée	Bonne
		n.d.	N = 567 (6 ECRA)	2 g/kg sur 4 ou 5 jours	Paramètres secondaires : -Proportion de patients avec amélioration de 1 grade d'incapacité ou plus (4 semaines)	60,4 %	56,2 %	RR = 1,08 (0,94 à 1,23) p = 0,29 I ² = 29 %	Modérée	
		Adultes et enfants	N = 623 (7 ECRA)	2 g/kg sur 4 ou 5 jours (sauf 1 ECRA : 1 à 1,8 g/kg sur 5 à 6 jours)	- Proportion de patients décédés (3 mois à 1 an)	4,4 %	2,9 %	RR = 0,78 (0,31 à 1,95) p = 0,59 I ² = 0,0 %	n.d.	
			N = 243 (1 ECRA)	2 g/kg sur 5 jours	- Proportion de patients décédés ou invalides (12 mois)	16,3 %	16,7 %	RR = 0,98 (0,55 à 1,72) p = 0,94 I ² = s.o.	Faible	
			N = 445 (3 ECRA)	2 g/kg sur 5 jours	- Proportion de patients avec rechute ou fluctuation liée au traitement (12 semaines)	5,3 %	6,0 %	RR = 0,89 (0,42 à 1,89) p = 0,76 I ² = 22 %	Faible	
Chaudhuri <i>et al.</i> , 2014, Inde du Sud (2008-2012)	ECRA ouvert, IgIV versus EP	Patients atteints du syndrome de Guillain-Barré IgIV : 7F/12H 41,6 ± 12,4 ans, EP : 7F/11H, 43,4 ± 13,1 ans	N = 37 (19 IgIV et 18 EP)	2 g/kg sur 5 jours	-Moyenne score global échelle MRC à l'admission -Moyenne score global échelle MRC au congé	20,8 ± 14,7 41,5 ± 14,7	22,1 ± 11,1 37,9 ± 17,3	NS NS	s.o.	Bonne

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; GRADE : *Grading fo Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; NS : non significatif; RR : risque relatif; s.o. : sans objet
*I² est un indicateur de l'hétérogénéité entre les études intégrées dans la méta-analyse. Une valeur I² < 0,25 indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur > 0,5 une hétérogénéité importante [Higgins *et al.*, 2003].

Tableau 17. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité des échanges plasmatiques (EP) suivis des IgIV comparativement aux échanges plasmatiques seuls pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N) (Nombre études)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR
						EP puis IgIV	EP	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)	
Hughes <i>et al.</i> , 2014, s.o. (1966-2013)	Revue systématique	Adultes atteints du syndrome de Guillain-Barré n.d. n.d.	N = 249 (1 ECRA)	2 g/kg sur 5 jours	Paramètre principal : Changement de grade d'incapacité ± ET (4 semaines)	- 1,1 ± 1,4	- 0,9 ± 1,3	DM = - 0,20 (- 0,54 à 0,14) p = 0,24 I ² = s.o.	Bonne
			N = 248 (1 ECRA)		Paramètres secondaires : -Proportion de patients avec amélioration de 1 grade d'incapacité ou plus (4 semaines)	60,6 %	57,9 %	RR = 1,12 (0,68 à 1,86) p = 0,66 I ² = s.o.	
			N = 249 (1 ECRA)		- Proportion de patients décédés (48 semaines)	6,3 %	4,1 %	RR = 1,51 (0,51 à 4,50) p = 0,46 I ² = s.o.	
			N = 236 (1 ECRA)		- Proportion de patients décédés ou invalides (12 mois)	13,9 %	16,7 %	RR = 0,84 (0,46 à 1,53) p = 0,56 I ² = s.o.	
			N = 249 (1 ECRA)		- Proportion de patients avec rechute ou fluctuation liée au traitement (12 semaines)	7,0 %	5,8 %	RR = 1,22 (0,47 à 3,16) p = 0,69 I ² = s.o.	

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; RR : risque relatif; s.o. : sans objet

Tableau 18. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité des IgIV comparativement au traitement des symptômes chez des patients atteints du syndrome de Guillain-Barré

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N) (Nombre études)	Dose et fréquence d'administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR
						IgIV	Traitement des symptômes	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)	
Hughes <i>et al.</i> , 2014, s.o. (1966-2013)	Revue systématique	Patients atteints du syndrome de Guillain-Barré n.d. Enfants	N = 21 (1 ECRA)	1 g/kg sur 2 jours	Paramètre principal : Changement de grade d'incapacité ± ET (4 semaines)	- 0,71 (0,99)	0,71 (1,38)	DM = -1,42 (- 2,57 à - 0,27) p < 0,00001 I ² = s.o.	Bonne

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; s.o. : sans objet

Tableau 19. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité des IgIV comparativement à l'immunoabsorption (IA) pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N) (Nombre études)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR
						IgIV	IA	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)	
Hughes <i>et al.</i> , 2014, s.o. (1966-2013)	Revue systématique	Patients atteints du syndrome de Guillain-Barré n.d. Adultes	N = 38 (1 ECRA)	2 g/kg sur 5 jours	Paramètre principal : Changement de grade d'incapacité ± ET (4 semaines)	1,2 ± 1,32	1,2 ± 1,5	DM = 0,0 (- 0,90 à 0,90) p = 1,0 I ² = s.o.	Bonne
			N = 34 (1 ECRA)		Paramètre secondaire : Proportion de patients décédés (n.d.)	0 %	7,1 %	RR = 0,24 (0,01 à 5,45) p = 0,37 I ² = s.o.	

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; s.o. = sans objet

Tableau 20. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité de l'immunoabsorption (IA) suivie des IgIV comparativement à l'IA seule pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N) (Nombre études)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR
						IA puis IgIV	IA	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)	
Hughes <i>et al.</i> , 2014, s.o. (1966-2013)	Méta-analyse	Patients atteints du syndrome de Guillain-Barré n.d. Adultes	N = 34 (1 ECRA)	2 g/kg sur 5 jours	Paramètre principal : Changement de grade d'incapacité ± ET (4 semaines)	- 1,6 ± 1,63	- 0,5 ± 0,66	DM = - 1,10 (- 1,88 à - 0,32) p = 0,0060 I ² = s.o.	Bonne

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; s.o. = sans objet

Tableau 21. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité d'une dose d'IgIV de 1,2 g/kg administrée sur 3 jours comparativement à une dose d'IgIV de 2,4 g/kg administrée sur 6 jours pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre total de participants (N) (Nombre études)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR
						IgIV 1,2 g/kg sur 3 jours	IgIV 2,4 g/kg sur 6 jours	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)	
Hughes <i>et al.</i> , 2014, s.o. (1966-2013)	Méta-analyse	Patients atteints du syndrome de Guillain-Barré n.d. Adultes	N = 39 (1 ECRA)	1,2 g/kg sur 3 jours ou 2,4 g/kg sur 6 jours	Paramètre principal : Changement de grade d'incapacité ± ET (4 semaines)	0,3 ± 1,1	0,8 ± 1,3	DM = 0,50 (- 0,26 à 1,26) p = 0,20 I ² = s.o.	Bonne

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; s.o. : sans objet

Tableau 22. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'efficacité d'une dose d'IgIV de 2 g/kg administrée sur 2 jours comparativement à une dose d'IgIV de 2 g/kg administrée sur 5 jours pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré

Auteur, année, pays, (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N) (Nombre études)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR
						IgIV 2 g/kg sur 2 jours	IgIV 2 g/kg sur 5 jours	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)	
Hughes <i>et al.</i> , 2014, s.o. (1966-2013)	Méta-analyse	Patients atteints du syndrome de Guillain-Barré n.d. Adultes	N = 49 (1 ECRA)	2 g/kg sur 2 ou 5 jours	Paramètre principal : Changement de grade d'incapacité ± ET (4 semaines)	- 1,44 ± 1,16	- 1,71 ± 1,23	DM = 0,27 (- 0,40 à 0,94) p = 0,43 I ² = s.o.	Bonne

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; DM : différence moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; n.d. : non disponible; s.o. : sans objet

2.2.9 Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton

2.2.9.1 Revue systématique publiée par le groupe Cochrane

Une revue systématique réalisée par le groupe Cochrane en 2011 a été repérée [Keogh *et al.*, 2011]. Elle avait pour objectif d'examiner l'efficacité des interventions pharmacologiques ou physiques existantes pour le traitement des patients atteints du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. Parmi les 5 ECRA recensés, un seul concernait les IgIV [Bain *et al.*, 1996], les 4 autres portaient sur la 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP). Puisqu'un seul ECRA portait sur les IgIV, le groupe Cochrane n'a pas été en mesure de réaliser de méta-analyse sur le sujet. Les principaux résultats de cette unique étude ont été brièvement décrits. Pour les besoins de la présente revue systématique, les résultats complets de l'étude primaire et non les résultats synthétisés par le groupe Cochrane ont été extraits (tableau 23).

Cette étude sur les IgIV est un ECRA croisé, en double insu, qui a comparé les IgIV à un placebo chez 10 patients symptomatiques atteints d'une forme non paranéoplasique du syndrome de Lambert-Eaton [Bain *et al.*, 1996]. Les patients ont reçu de façon aléatoire soit une dose d'IgIV de 2 g/kg administrée sur 2 jours consécutifs, soit un placebo, puis ils ont été suivis pendant 8 semaines avant de passer à l'option de remplacement. Les traitements en cours avant l'étude ont été poursuivis; la 3,4-DAP (n = 10), la prednisolone un jour sur deux (n = 9), l'azathioprine (n = 7) ou la pyridostigmine (n = 5). Un patient est sorti de l'étude après avoir terminé la phase placebo et il a reçu la première perfusion d'IgIV, en raison de la survenue d'une cellulite à la jambe gauche associée à de la fièvre. L'analyse, qui a porté sur les 9 patients restants, a montré une différence statistiquement significative en faveur des IgIV concernant la force musculaire des membres (mesurée par un myomètre), la capacité vitale pulmonaire et le temps de déglutition de 150 ml d'eau. La pertinence clinique de ces résultats n'a pas été précisée. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

2.2.9.2 Mise à jour de la revue Cochrane

Aucun nouvel ECRA portant sur l'efficacité des IgIV pour le traitement des patients atteints du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton n'a été repéré lors de la mise à jour de la revue systématique du groupe Cochrane [Keogh *et al.*, 2011].

2.2.9.3 Synthèse

La preuve d'efficacité des IgIV pour le traitement des patients atteints du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton repose sur un seul ECRA [Bain *et al.*, 1996] de moyenne qualité, réalisé sur une courte période, sur un faible échantillon de patients atteints uniquement de la forme non paranéoplasique de la maladie, et en association à la 3,4-DAP, aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements. Ses résultats sur la population *per protocol* ont montré une différence statistiquement significative en faveur d'un traitement unique d'IgIV de 2 g/kg sur 2 jours par rapport au placebo concernant la force musculaire des membres, la capacité vitale pulmonaire et le temps de déglutition. Toutefois, la pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Les auteurs de l'étude ont considéré que les patients atteints de la forme paranéoplasique de la maladie, bien que non inclus dans l'étude, pourraient bénéficier des IgIV au même titre que ceux atteints de la forme non paranéoplasique.

Tableau 23. Synthèse des résultats de l'étude sur l'efficacité des IgIV pour le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen début maladie	Nombre total participants (N)	Dose et fréquence IgIV	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec CASP-ECRA
						IgIV	Placébo	valeur-p	
Bain <i>et al.</i> , 1996, Royaume-Uni n.p.	ECRA croisé, double insu, IgIV versus placebo	Forme non paranéoplasique de la maladie 6F/4H 42,3 ans (18-58)	N = 10 inclus mais 9 analysés	Traitement unique de 2 g/kg sur 2 jours	Moyenne variation force musculaire des membres [†] ± ET (8 semaines)	118,2 ± 33,4	101,8 ± 43,9	p = 0,038	Moyenne
					Moyenne variation capacité vitale [†] ± ET (8 semaines)	69,5 ± 13,6	64,8 ± 15,3	p = 0,028	
					Moyenne variation temps de déglutition [†] ± ET (8 semaines)	132,6 ± 174,9	170,8 ± 241,3	p = 0,017	

CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; ECRA : essai clinique à répartition non aléatoire; ET : écart-type; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; n.p. : non précisé

† Données exprimées en pourcentage des valeurs normales inférieures et analysées selon la méthode de la surface sous la courbe.

2.3 Efficacité des IgIV : revues systématiques *ad hoc*

2.3.1 Adrénoleucodystrophie

2.3.1.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré un ECRA ouvert, réalisé auprès de 12 personnes atteintes d'adrénoleucodystrophie, âgées de 7 à 14 ans (annexe E, tableau E-1). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir ou non des IgIV en complément à un régime à teneur réduite en acides gras à très longues chaînes (AGTLC) et à une supplémentation en acides oléique et érucique. Une normalisation des taux plasmatiques d'AGTLC a été observée chez tous les patients. Après douze mois, les fonctions neurologiques évaluées par l'EDSS se sont aggravées dans les deux groupes de patients, traités ou non par IgIV, sans différence statistiquement significative entre les groupes.

2.3.1.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 sur le sujet a permis de repérer une étude de cas [Jonch *et al.*, 2012]. Il s'agit d'un homme atteint d'adrénomyélongueuropathie (forme la plus fréquente de l'adrénoleucodystrophie), pour lequel un traitement par IgIV a été entrepris en dernier recours alors qu'il avait 49 ans afin de soulager une douleur sévère aux membres inférieurs. La dose d'IgIV était de 30 g/J pendant 3 jours, tous les 3 mois. Les tentatives d'allongement de l'intervalle entre les traitements ont échoué, car la douleur s'aggravait. Après cinq ans de traitement, une amélioration a été constatée : la mesure de la douleur sur une échelle visuelle analogique est passée de 9 à 3 (tableau 24).

Tableau 24. Synthèse des résultats de l'étude sur l'efficacité des IgIV dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie publiée après les recommandations canadiennes

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Age	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence d'administration IgIV	Paramètre de résultats (échelle de mesure)	Résultats			Qualité
						Intervention	Comparateur	Effet de l'intervention (temps de mesure)	
Jonch <i>et al.</i> , 2012, Danemark n.p.	Étude de cas	AMN avec douleur sévère réfractaire des membres inférieurs H 49 ans (début du traitement par IgIV)	N = 1	30 g/J pendant 3 jours, tous les 3 mois	s.o.	IgIV	s.o.	Amélioration de la douleur : 9 → 3 sur EVA (après 5 ans)	s.o.

AMN : adrénomyéloneuropathie; EVA : échelle visuelle analogique (échelle de 0 à 10); IgIV : immunoglobulines intraveineuses; n.p. : non précisé; s.o. : sans objet

2.3.2 Amyotrophie diabétique

2.3.2.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré 5 séries de cas pour un total de 68 patients présentant différents types de neuropathie diabétique (annexe E, tableau E.2) :

- deux séries de cas ont porté sur des patients diabétiques (35 patients) atteints de PIDC;
- une série de cas a porté sur la polyradiculoneuropathie rapidement progressive (15 patients);
- une série de cas a porté sur la neuropathie périphérique progressive (15 patients);
- une série de cas a porté sur la plexopathie diabétique lombo-sacrée sévère (3 patients).

Feasby et ses collaborateurs ne recommandent pas l'administration des IgIV pour le traitement des patients atteints de neuropathie diabétique (polyneuropathie, mononeuropathie ou neuropathie proximale des membres inférieurs). Les données scientifiques disponibles sont limitées et l'interprétation des résultats est compliquée par le fait que les patients recrutés dans les séries de cas sont cliniquement hétérogènes. En outre, selon Feasby et ses collaborateurs, il est nécessaire de prendre en considération l'histoire naturelle de la neuropathie diabétique, laquelle est caractérisée par une amélioration spontanée graduelle.

2.3.2.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 a permis de repérer deux nouvelles études [Kawagashira *et al.*, 2010; 2007] (tableau 25). Une étude supplémentaire a été repérée par examen des références [Tamburin et Zanette, 2009]. Ces trois études présentent également des cas cliniques hétérogènes et difficiles à interpréter. Une étude de cas et deux séries de cas, une japonaise et une italienne, totalisent 11 patients.

- D'une part, Kawagashira et ses collaborateurs rapportent en 2010 des données concernant 6 patients atteints de neuropathie diabétique dont 3 de type multifocale et 3 de type polyneuropathie symétrique [Kawagashira *et al.*, 2010]. Les trois patients atteints de neuropathie diabétique multifocale ont eu une réduction marquée de la douleur, évaluée sur l'échelle visuelle analogique (EVA), ainsi qu'une amélioration des activités quotidiennes évaluées sur l'échelle de Rankin modifiée. Les trois patients atteints de polyneuropathie symétrique n'ont pas répondu à l'administration des IgIV relativement à ces deux paramètres. L'étude de cas de Kawashigara et ses collaborateurs publiée en 2007 porte sur un patient inclus dans la première série de cas susmentionnée [Kawagashira *et al.*, 2007].
- D'autre part, Tamburin et Zanette rapportent des données concernant cinq patients atteints de radiculoplexoneuropathie diabétique lombo-sacrée [Tamburin et Zanette, 2009]. Une amélioration statistiquement significative un mois après l'administration des IgIV, par rapport à la période avant traitement, a été observée à propos de la douleur, de la force musculaire des membres inférieurs et de la distance de marche. Par ailleurs, 4 patients sur 5 ont connu une réduction marquée (diminution EVA > 50 %) et rapide de la douleur de 5 à 10 jours après la première injection.

Une revue systématique Cochrane concernant l'immunothérapie dans les cas d'amyotrophie diabétique a par ailleurs été repérée par la méthode dite « boule de neige » [Chan *et al.*, 2012]. Elle s'étend sur la période de 1966 à 2012 et constitue une mise à jour d'une revue systématique parue en 2009. Cette revue n'a trouvé aucun résultat d'ECRA concernant l'efficacité de l'immunothérapie – dont les IgIV – dans les cas d'amyotrophie diabétique.

Tableau 25. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la neuropathie diabétique publiées après les recommandations canadiennes

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètres de résultats principaux (échelle de mesure)	Résultats			Qualité
						Intervention	Comparateur	Effet de l'intervention (temps de mesure)	
Kawagashira <i>et al.</i> , 2010, Japon (2005-2007)	Série de cas	Non répondeurs aux médicaments symptomatiques - Neuropathie multifocale : 1F/2H, 66,0 ans (57*- 74) - Polyneuropathie symétrique : 1F/2H, 69,7 ans (57-83)	N = 6	0,4 g/kg pendant 5 jours 1 (n = 3), 2 (n = 2) ou 4 (n = 1) traitements	- Douleur (EVA) - activités quotidiennes (ERm)	IgIV	s.o.	<u>Neuropathie multifocale</u> (N = 3) : - EVA : réduction entre 43 % et 80 % - ERm : réduction de 1 ou 2 niveau <u>Polyneuropathie symétrique</u> (N = 3) : - EVA : augmentation entre 0 à 14 % - ERm : inchangé (2 à 4,5 mois)	s.o.
Kawagashira <i>et al.</i> , 2007* Japon (2005)	Étude de cas	1H, neuropathie diabétique proximale 57 ans	N = 1	0,4 g/kg pendant 5 jours (2 traitements)	s.o.	IgIV	s.o.	Réduction de la douleur intense (EVA) et amélioration de la force musculaire dans les jambes (2 mois)	s.o.
Tamburin et Zanette, 2009 Italie n.p.	Série de cas	Patients atteints de radiculoplexoneuropathie diabétique lombo-sacrée Non répondeurs aux analgésiques et corticoïdes 5H, 57,6 ans (48-67)	N = 5	0,4 g/kg pendant 5 jours 1 (n = 3), 2 (n = 1) ou 3 (n = 1) traitements	- Douleur (EVA) - force musculaire des membres inférieurs (MRC) - distance de marche (mètres)	IgIV	s.o.	- EVA : - 59 % (de 5,8 ± 2,0 à 2,8 ± 2,9, p = 0,04) - réduction EVA > 50 % : n = 4/5 - MRC : + 9 % (de 3,4 ± 1,1 à 3,7 ± 1,1, p = 0,04) - distance de marche : + 241 % (de 560 ± 391 à 1400 ± 758 m, p = 0,04) (1 mois)	s.o.

ERm : échelle de Rankin modifiée; EVA : échelle visuelle analogique; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; MRC = Medical Research Council; ND = neuropathie diabétique; NIS = *Neuropathy Impairment Scale*; n.p. = non précisé; s.o. = sans objet

*Ce patient est inclus dans la série de cas 2010.

2.3.3 Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)

2.3.3.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré 20 études de cas ou séries de cas réalisées auprès de 35 patients (25 enfants, 10 adultes), dont 80 % étaient atteints d'ADEM monophasique (28/35) (annexe E, tableaux E.3 et E.4).

2.3.3.1.1 ADEM monophasique (n = 28)

Chez les enfants (n = 20), une réponse complète a été observée dans 70 % des cas (14/20) traités par IgIV, seules ou associées aux corticoïdes. Une réponse partielle ou une absence de réponse a été observée chez 30 % des cas (6/20). Chez les adultes (n = 8), une réponse complète a été observée chez 50 % des cas (4/8), et une réponse partielle ou une absence de réponse chez 50 % (4/8) d'entre eux. Pour l'ADEM monophasique, Feasby et ses collaborateurs ont considéré que les preuves disponibles étaient limitées mais que, compte tenu du nombre de cas positifs rapportés, les IgIV pouvaient être recommandées en option de traitement en cas d'échec d'un traitement de première intention par corticoïdes à haute dose ou lorsque les stéroïdes sont contre-indiqués.

2.3.3.1.2 Rechute d'ADEM (n = 7)

Chez les enfants (n = 5), une réponse complète a été observée dans 40 % des cas (2/5), et une réponse partielle chez 60 % (3/5) d'entre eux. Pour deux cas, l'administration mensuelle d'IgIV a été nécessaire pour maintenir la réponse. Chez les adultes (n = 2), les deux cas rapportés ont eu une réponse partielle. À propos de la rechute de l'ADEM, Feasby et ses collaborateurs ont constaté que les preuves étaient très sommaires mais que l'expérience clinique suggérait une réponse possible chez certains patients.

2.3.3.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 a permis de retenir une série de cas prospective et une série de cas rétrospective, pour un total de 28 patients (tableau 26). Dans l'étude de Ravaglia et ses collaborateurs [2007], 24 patients atteints d'ADEM, âgés de 55 ans en moyenne, ont été suivis prospectivement pendant 2 à 7 ans. De ce nombre, 19 ont reçu des IgIV en traitement de deuxième intention après l'échec d'un traitement par 6-méthylprednisolone intraveineux. Cinq patients présentaient une contre-indication aux stéroïdes et ont été traités par IgIV en première intention. La dose d'IgIV était de 0,4 g/kg/J pendant 5 jours. La déficience fonctionnelle globale a été évaluée sur l'échelle *Scripps Neurological Rating Scale* (SNRS), et les systèmes fonctionnels spécifiques avec le score Kurtzke. Dans le groupe des patients traités par IgIV en deuxième intention, le traitement par IgIV a été jugé « efficace » chez 10/19 patients (53 %); toutefois, la définition de l'efficacité du traitement n'a pas été précisée. Chez ces 10 patients répondeurs, l'amélioration a été observée entre le deuxième et le cinquième jour du traitement, et elle s'est poursuivie durant les deux mois du suivi. L'évaluation clinique finale, réalisée entre 18 et 24 mois, a été considérée comme « bonne » – c.-à-d. marche normale ou besoin d'une aide unilatérale, fonction vésicale normale ou faiblement altérée, fonction cognitive normale ou faiblement altérée. Aucun de ces patients n'a rechuté. Dans le groupe des patients traités par IgIV en première intention, le traitement a été jugé « efficace » chez 3/5 d'entre eux (60 %).

Dans la série de cas rétrospective de Tosun et ses collaborateurs [2009], 4 jeunes patients atteints d'ADEM, âgés en moyenne de 3,4 ans, ont été traités par IgIV à la dose de 0,4 g/kg/J pendant 5 jours. Une résolution des symptômes a été observée chez ces patients. Il n'y a pas eu de rechute chez les 3 patients traités par IgIV en première intention après 5 ans de suivi. Le seul patient traité par IgIV en deuxième intention, après un traitement par dexaméthasone, a eu une rechute après 10 mois.

Tableau 26. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) publiées après les recommandations canadiennes

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge	Nombre de participants traités par IgIV (N)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètre de résultats (échelle de mesure)	Résultats			Qualité
						Intervention	Comparateur	Effet de l'intervention (temps de mesure)	
Ravaglia <i>et al.</i> , 2007, Italie n.p.	Série de cas (prospective)	15F/9H 55 ans (25-75) Adulte	N = 24	0,4 g/kg/J pendant 5 jours	Déficience fonctionnelle globale (score SNRS), systèmes fonctionnels spécifiques (score Kurtzke)	IgIV en deuxième intention, après échec MP IV (n = 19) ou IgIV en première intention (CI au MP) (n = 5)	s.o.	IgIV en deuxième intention : - Traitement « efficace »*(2 mois) : n = 10/19 (53 %) - Évaluation clinique finale « bonne »** (18-24 mois) : n = 10/19 - Absence de rechute (2-7 ans) : n = 10/19 IgIV en première intention : - Traitement « efficace »* (2 mois) et absence de rechute (2-7 ans) : n = 3/5	s.o.
Tosun <i>et al.</i> , 2009, Turquie (1993-2006)	Série de cas (rétrospective)	2F/2H 3,4 ans (2,5-5) Enfant	N = 4	0,4 g/kg/J pendant 5 jours	s.o.	IgIV en deuxième intention, après échec dexaméthasone (n = 1) ou IgIV en première intention (n = 3)	s.o.	- Résolution des symptômes et absence de rechute : n = 3/4 (5 ans) - Résolution des symptômes puis rechute : n = 1/4 (4 ans)	s.o.

ADEM : *Acute Disseminated Encephalomyelitis*; CI : contre-indication; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; n.p. : non précisé; MP IV : méthylprednisolone intraveineux; SNRS : *Scripps Neurological Rating Scale*; s.o. : sans objet

* La définition d'un traitement « efficace » n'est pas mentionnée.

**Une évaluation clinique « bonne » est définie par une marche normale ou le besoin d'une aide unilatérale, une fonction vésicale normale ou faiblement altérée, une fonction cognitive normale ou faiblement altérée.

2.3.4 Encéphalite auto-immune

Les avancées de la recherche sur les encéphalites d'origine auto-immune ont permis d'identifier, au cours des dix dernières années, de nouveaux syndromes et biomarqueurs qui ont transformé l'approche diagnostique de ces maladies. Il existerait actuellement une quinzaine de sous-types d'encéphalite dont anticorps antirécepteurs N-Methyl-D-aspartate (anti-NMDAR), anticorps anti-*Glutamic acid decarboxylase* (GAD), *anti-Leucine-rich, glioma-inactivated protein-1* (LGI1), ou anti-*Contactin-associated protein-2* (CASPR2) [Graus *et al.*, 2016; Nosadini *et al.*, 2015]. Ces quinze sous-types d'encéphalite auto-immune peuvent être associés à des anticorps dirigés contre les protéines synaptiques ou de surface neuronale. L'encéphalite anti-NMDAR a été la première de ces nouvelles entités à avoir été reconnues [Dalmau *et al.*, 2007], et elle est, avec l'encéphalite limbique, la plus fréquemment observée [Nosadini *et al.*, 2015]. Compte tenu du caractère à la fois nouveau, étendu et complexe de ce champ, il a été choisi de cibler la recherche de la preuve d'efficacité des IgIV pour le traitement des patients atteints de l'encéphalite anti-NMDAR.

2.3.4.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Il n'y a pas de recommandations canadiennes concernant l'utilisation des IgIV pour traiter les patients atteints de l'encéphalite auto-immune, spécifiquement anti-NMDAR, car Feasby et ses collaborateurs [2007] n'ont pas examiné cette indication qui n'était pas décrite à l'époque.

2.3.4.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 a permis de sélectionner 7 études primaires qui portaient sur un minimum de 10 participants atteints d'encéphalite anti-NMDAR et répondant à la question de recherche [De Montmollin *et al.*, 2017; Brenton *et al.*, 2016; Iizuka *et al.*, 2016; Sartori *et al.*, 2015; Chakrabarty *et al.*, 2014; Armangue *et al.*, 2013; Titulaer *et al.*, 2013] ainsi qu'une revue systématique [Zhang *et al.*, 2017]. Six études primaires supplémentaires ont été repérées par la méthode « boule de neige » [Wright *et al.*, 2015; Zekeridou *et al.*, 2015; Hacohen *et al.*, 2014; Irani *et al.*, 2010; Florance *et al.*, 2009; Dalmau *et al.*, 2008]. La grande majorité de ces études ont été publiées entre 2013 et 2016 (tableau 27). Les 13 études primaires comprennent :

- 12 séries de cas, principalement rétrospectives, qui ont inclus entre 10 et 100 patients;
- 1 série de cas qui a inclus 577 patients.

Sur ces 13 études, 8 portaient sur des enfants uniquement, 4 études incluaient une population mixte d'enfants et d'adultes et 1 seule portait sur des adultes uniquement. Les femmes formaient la majorité des participants. Les cas paranéoplasiques ont été beaucoup plus fréquents chez les adultes que chez les enfants. Ces 13 études fournissent une description des traitements appliqués et de l'évolution clinique des patients. Toutefois, dans toutes ces études, les IgIV ont été administrées en association avec d'autres immunothérapies (stéroïdes majoritairement et échanges plasmatiques). La plupart des études ne fournissent pas d'indication sur la durée et la dose d'IgIV administrée, ni de détails sur la séquence des différents traitements. Par ailleurs, si 8 études sur les 13 études primaires ont employé la *Modified Rankin Scale* (mRS), une définition précise des résultats obtenus avec les patients n'est pas toujours disponible.

La revue systématique de Zhang et ses collaborateurs portait sur un total de 432 patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR issus de 83 séries de cas qui comprenaient au minimum 2 patients, avec collecte des données individuelles [Zhang *et al.*, 2017]. Les femmes formaient également la majorité des participants. L'âge médian était de 22 ans (6 mois à 84 ans), et 25 % (n = 153/432) des patients avaient moins de 18 ans. Dans cette revue systématique, 20 % des patients (n = 87/432) présentaient

une tumeur parmi lesquelles 78 % (n = 68/87) étaient des tératomes ovariens. L'objectif de cette revue était, notamment, de comparer l'évolution clinique des patients selon les traitements reçus, administrés en monothérapie ou en association. Ainsi, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les 3 types de traitement de première ligne administrés seuls (IgIV, corticostéroïdes et échanges plasmatiques ou immunoadsorption), ni entre les différentes associations comprenant 2 de ces 3 traitements. Concernant précisément les corticostéroïdes et les IgIV, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre un usage séquentiel ou en association de ces traitements, ni, le cas échéant, lorsque les IgIV ou les corticostéroïdes étaient administrés en premier. L'évolution clinique n'a pas été statistiquement différente entre les patients qui avaient reçu uniquement une immunothérapie de première ligne et ceux à qui on avait administré une immunothérapie de première ligne et de deuxième ligne (avec rituximab, cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate, et méthotrexate). Cette revue suggère par ailleurs que les patients des services pédiatriques ont de meilleurs résultats que les patients adultes. Les auteurs soulèvent plusieurs des limites susmentionnées telles que l'absence d'évaluation standardisée des résultats entre les études ou l'absence d'information claire sur la durée du suivi de certains patients. Les résultats de cette revue systématique, jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D), sont à interpréter avec prudence compte tenu des biais liés au devis des études primaires utilisées (absence de répartition aléatoire, absence de groupe témoin, etc.). En conséquence, les résultats des 13 études primaires et ceux de la revue systématique ne permettent pas de porter un jugement concernant l'efficacité des IgIV dans le traitement des patients atteints de l'encéphalite anti-NMDAR.

Tableau 27. Synthèse des résultats des études sur l'usage des IgIV pour le traitement de l'encéphalite auto-immune, spécifiquement anti-NMDAR

Auteur année pays (période à l'étude) Type d'étude	Nombre total participants (N) Sexe (F/H) Âge moyen Présence tumeur	Immunothérapie		Paramètre de résultats (échelle de mesure)	Résultats/Effet d'intervention					
		1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne		mRS* (%)			Rétablissement (%)		
					1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total	1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total
Armangue <i>et al.</i> , 2013, Espagne (2008 à 2012) Série de cas rétrospective	N = 20 (14F/6H) Médiane : 13 ans (8 mois à 18 ans) 2 tératomes ovariens	Total 1 ^{ère} ligne : 20/20 (100 %) Stéroïdes : 20/20 (100 %) IgIV : 15/20 (75 %) EP : 1/20 (5 %)	Total 2 ^e ligne : 7/20 (35 %) RTX : 5/20 (25 %) RTX et CYC : 2/20 (10 %)	Échelle PCPC**	s.o	s.o	s.o	n.d.	n.d.	À 17,5 mois (4-149) : -PCPC de 1 ou 2 : 17/20 (85 %) -PCPC de 3 ou 4 : 2/20 (10 %) -PCPC de 6 : 1/20 (5 %)
Brenton <i>et al.</i> , 2016, É.-U. (2010 à 2013) Série de cas rétrospective	N = 10 (8F/2H) Moyenne et médiane : 13 ans (6 à 17 ans) 2 tératomes ovariens	Total 1 ^{ère} ligne : 10/10 (100 %) Phase aiguë : Stéroïdes : 10/10 (100 %) IgIV : 6/10 (60 %) EP : 3/10 (30 %)	Total 2 ^e ligne : 9/10 (90 %) Phase aiguë : RTX : (45 %) EP : 33 % ou RTX et CYC (22 %) Chronique 10/10 (100 %) RTX et IgIV ou CYC	Réponse clinique au traitement (complet, déficit léger et rechute)	s.o.	s.o	s.o	n.d.	n.d.	À 12 mois (6 à 48) : -complet : 6/10 (60 %) -déficit léger : 4/10 (40 %) -rechute : 0/10 (0 %)
Chakrabarty <i>et al.</i> , 2014, Inde (2010 à 2012) Série de cas rétrospective	N = 11 (6F/5H) 9 ans (2,5 à 18 ans) 0 tumeur	Total 1 ^{ère} ligne : 11/11 (100 %) Stéroïdes : 11/11 (100 %) IgIV 3/11 (27 %) : (2 g/kg jour répartie sur 4 à 5 jours) Si pas de réponse à	Total 2 ^e ligne : 3/11 (27 %) RTX et CYC avec la première dose : 3/11 (27 %) EP : si symptômes persistent	Réponse clinique au traitement	s.o.	s.o.	s.o.	Stéroïdes et IgIV : - 5/11 (46 %) 1 à 6 mois : Complet 16 mois : aucune rechute - 2/11 (18 %) Complet à l'exception de mutisme 1/11 (9 %)	RTX et CYC: 2/11 (18 %) 2 mois : Complet 3 et 5 mois : Aucune rechute RTX et CYC et EP 1/11 (9 %) aucune amélioration.	

Auteur année pays (période à l'étude) Type d'étude	Nombre total participants (N) Sexe (F/H) Âge moyen Présence tumeur	Immunothérapie		Paramètre de résultats (échelle de mesure)	Résultats/Effet d'intervention					
		1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne		mRS* (%)			Rétablissement (%)		
					1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total	1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total
		l'intérieur de 2 semaines = 2 ^e ligne						Trouble épileptique 1 à 2 fois par mois avec amélioration cognitive significative	Après 2 ^e traitement IglV : amélioration significative	
Dalmau <i>et al.</i> , 2008, É.-U. n.p. Série de cas rétrospective	N = 100 (91F/9H) Médiane : 23 ans (5 à 76 ans) (22 enfants < 18 ans) 58 tumeurs dont 53 tératomes ovariens	Total 1 ^e ligne : n.d. Stéroïdes : 76/100 (76 %) IglV : 62/100 (62 %) PE : 34/100 (34 %) Total immunothéra pie : 92/100 (92 %) 8 patients aucune immunothéra pie	Total 2 ^e ligne : n.d. RTX : 10/100 (10 %) CYC : 9/100 (9 %)	mRS	n.d.	n.d.	Médiane 17 mois (1- 194 mois) : mRS 0 : 47/100 (47 %) mRS 1-2 : 28/100 (28 %) mRS 3-5 : 18/100 (18 %) mRS 6 (Décès): 7/100 (7 %)	s.o.	s.o.	s.o.
De Montmollin <i>et al.</i> , 2017, France (2008 à 2014) Série de cas rétrospective	N = 76 (68F/8H) Médiane : 24 ans (20–31) 36 tumeurs dont 29 tératomes ovariens	Total 1 ^e ligne : 74/76 (97 %) Stéroïdes : 61/74 (82 %) IglV : 71/74 (96 %) EP : 17/74 (23 %)	Total 2 ^e ligne : 45/76 (59 %) RTX : 24/45 (53 %) CYC : 6/45 (13 %) RTX et CYC : 15/45 (33 %)	mRS	À 6 mois : <u>Stéroïdes</u> : mRS ≤ 2 : 37/61 (61 %) mRS > 2 : 24/ 61 (49 %) <u>IglV</u> : mRS ≤ 2 : 41/71 (58 %) mRS > 2 :	À 6 mois : <u>RTX</u> : mRS ≤ 2 : 12/24 (50 %) mRS > 2 : 12/24 (50 %) <u>CYC</u> : mRS ≤ 2 : 3/6 (50 %) mRS > 2 : 3/6	À 6 mois : mRS 0 : 8/76 (11 %) mRS ≤ 2 : 43/76 (56,6 %) mRS > 2 : 33/76 (43,4 %) À 24 mois :	s.o.	s.o.	s.o.

Auteur année pays (période à l'étude) Type d'étude	Nombre total participants (N) Sexe (F/H) Âge moyen Présence tumeur	Immunothérapie		Paramètre de résultats (échelle de mesure)	Résultats/Effet d'intervention					
		1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne		mRS* (%)			Rétablissement (%)		
					1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total	1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total
					30/71 (42 %) EP : mRS ≤ 2 : 7/17 (41 %) mRS > 2 : 10/17 (59 %)	(50 %) RTX et CYC : mRS ≤ 2 : 7/15 (47 %) mRS > 2 : 8/15 (53 %)	mRS 0 : 35/56 (63 %) mRS ≤ 2 : 49/56 (88 %)			
Florance <i>et al.</i> , 2009 É.-U., (2008) Série de cas	N = 32 (suivi sur 31) (26F/6H) Médiane : 14 ans (23 mois à 18 ans) 8 tératomes ovariens	Total 1 ^{ère} ligne : 30/31 (97 %) Association Stéroïdes et IgIV, ou EP	Total 2 ^e ligne : 7/31 (23 %) RTX : 2/31 (7 %) CYC : 1/31 (3 %) RTX et CYC : 4/31 (13 %)	Rétablissement***	s.o	s.o	s.o	n.d.	n.d.	Complet : 9/31 (29 %) Substantiel : 14/31 (45 %) Limité : 8/31 (26 %)
Hacohen <i>et al.</i> , 2014 RU, (2009 à 2013) Série de cas	N = 28 NMDAR (/46 inclus) 20F/8H Médiane : 11 ans (2 à 17) 1 tératome ovarien	Total 1 ^{ère} ligne : 27/28 (82 %) Stéroïdes : 7/27 (26 %) Stéroïdes et IgIV : 9/27 (33 %) Stéroïdes et IgIV et EP : 9/27 (33 %) Stéroïdes et EP : 2/27 (7 %)	Total 2 ^e ligne : 10/27 (37 %) RTX : 2/27 (7 %) RTX et CYC : 2/27 (7 %) RTX et autre : 1/27 (4 %) Autres : 5/27 (19 %)	Rétablissement**** (8 à 60 mois)	s.o.	s.o.	s.o.	Complet: 8/27 (30 %) Partiel ou inchangé : 19/27 (70 %)	Complet: 3/27 (11 %) Partiel ou inchangé : 7/27 (26 %)	Complet: 11/27 (41 %) Partiel ou inchangé : 16/27 (59 %)
Iizuka <i>et al.</i> , 2016, Japon et Espagne	N = 15 (10 F/5 H)	Total 1 ^{ère} ligne : 9/15 (60 %) Stéroïdes :	Total 2 ^e ligne : 4/15 (27 %) Stéroïdes et	mRS	mRS 0 : 4/15 (27 %) mRS 1-2 : 3/15 (20 %)	mRS 0 : 2/15 (13 %) mRS 1-2 : 1/15 (7 %)	mRS 0 : 8/15 (53 %) mRS 1-2 : 4/15 (28 %)	Bon : 10/15 (67 %) Pauvre : 1/15 (7 %)	Bon : 3/15 (20 %) Pauvre : 1/15 (7 %)	Bon : 13/15 (87 %) Pauvre : 2/15

Auteur année pays (période à l'étude)	Nombre total participants (N) Sexe (F/H) Âge moyen	Immunothérapie		Paramètre de résultats (échelle de mesure)	Résultats/Effet d'intervention					
		1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne		mRS* (%)			Rétablissement (%)		
					1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total	1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total
Type d'étude	Présence tumeur									
(1998 à 2014) Série de cas rétrospective	Médiane : 21 ans, (14- 46) 5 tératomes ovariens	2/15 (13 %) Stéroïdes et IgIV : 4/15 (27 %) Stéroïdes et IgIV et EP : 3/15 (20 %)	IgIV et CYC : 4/15 (27 %)		mRS 3-5 : 2/15 (13 %)	mRS 3-5 : 1/15 (7 %)	mRS 3-5 : 3/15 (20 %) Suivi 10 ans Bons résultat (mRS 1) sans récidive	Résultat inclus 2/15 sans Immunothéra- pie		(13 %)
Irani <i>et al.</i> , 2010, RU et Allemagne (2008) Série de cas	N = 44 (31 F/13 H) Médiane : 22 ans (2-49) 9 tumeurs dont 8 tératomes ovariens	Total 1 ^e ou 2 ^e ligne : 35/44 (80 %) Stéroïdes : 33/35 (94 %) IgIV : 15/35 (43 %) EP : 13/35 (37 %) CYC : 4/35 (11 %) RTX : 2/35 (6 %) Autres : 2/35 (6 %) Association de molécules : 23/35 (66 %)		ΔmRS (à 120 jours) (moyenne pondérée calculée à partir des valeurs des 44 patients inclus)	s.o.	s.o.	ΔmRS = 1,3	s.o.	s.o.	s.o.
Sartori <i>et al.</i> , 2015, Italie (2007 à 2013) Série de cas rétrospective	N = 20 (10 F/10 H) 8 ans (3 à 17 ans) (15 enfants : < 12 ans) 1 tératome ovarien	Total 1 ^e ligne : 20/20 (100 %) Stéroïdes : 18/20 (90 %) IgIV 17/20 (85 %) Et/ou EP : 7/20 (35 %) Seulement IgIV : 2/20 (10 %) Au moins 2 traitements : 18/20 (90 %)	Total 2 ^e ligne : 9/20 (45 %) CYC : 7/20 (35 %) et/ou RTX : 3/20 (15 %)	mRS			Suivi moyen 24 mois (5- 82) : mRS 0-1 : 17/20 (85 %) mRS 2-3 : 2/20 (10 %) mRS 4-6 : 1/20 (5 %)	s.o.	s.o.	s.o.

Auteur année pays (période à l'étude)	Nombre total participants (N) Sexe (F/H) Âge moyen	Immunothérapie		Paramètre de résultats (échelle de mesure)	Résultats/Effet d'intervention					
		1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne		mRS* (%)			Rétablissement (%)		
					1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total	1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total
Type d'étude	Présence tumeur									
Titulaer <i>et al.</i> , 2013, Espagne (2007 à 2012) Série de cas prospective	N = 577 (suivi sur 501) (468F/109H) Médiane : 21 ans (8 mois à 85 ans) (211 enfants : < 18 ans) 220 tumeurs (213F et 7H)	Total 1 ^{ère} ligne : 472/501 (94 %) Stéroïdes : 421/472 (89 %) IgIV : 346/472 (73 %) EP : 163/472 (35 %) Stéroïdes + IgIV : 202/472 (43 %)	Total 2 ^e ligne : 125/472 (26 %) RTX : 101/472 (21 %) CYC : 81/472 (17 %) Autre : 31/472 (6 %)	mRS	À 24 mois : 245/251 (97 %) mSR 0- 2	n.d.	À 24 mois (4- 186) : mRS 0-2 : 394/501 (79 %) mRS 3-5 : 77/501 (15 %) mRS 6 : Décès : 30/501 (6 %)	À 4 semaines : 251/472 (53 %) amélioration Des symptômes	n.d.	n.d.
Wright <i>et al.</i> , 2015, RU (2010 à 2011) Série de cas prospective	N = 31 (1 patient perdu au suivi) (23 F/8 H) Médiane : 8 ans (22 mois à 17 ans) 1 tumeur : tératome ovarien	Total 1 ^{ère} ligne : 31/31 (100 %) Stéroïdes : 31/31 (100 %) IgIV : 22/31 (71 %) EP : 9/31 (29 %) Stéroïdes et IgIV : 19/31 (61 %) Stéroïdes et IgIV, et EP : 2/31 (7 %)	Total 2 ^e ligne : 10/31 (32 %) RTX : 3/31 (10 %) CYC : 3/31 (10 %) RTX et CYC : 3/31 (10 %) Autre : 1/31 (2 %) IgIV et stéroïdes et RTX ou CYC : 3/31 (10 %) IgIV et stéroïdes et EP et RTX ou CYC : 7/31 (23 %)	- ΔmRS entre début du suivi (nadir) et à 12 mois (Cf. colonne mRS [§]) -réponse clinique à 12-60 mois (Cf. colonne Rétablissement)	IgIV + stéroïdes : ΔmRS = 2,3 IgIV + stéroïdes + EP : ΔmRS = 4,5	IgIV + stéroïdes + 2 ^e ligne : ΔmRS = 2,3 IgIV + stéroïdes + EP + 2 ^e ligne ΔmRS = 3,6	ΔmRS = 2,8	IgIV + stéroïdes : Complet : 9/30 (30 %) Nul ou partiel: 9/30 (29 %) IgIV + stéroïdes + EP : Complet: 2/30 (7 %) Nul ou partiel: 0/30 (0 %)	IgIV + stéroïdes + 2 ^e ligne : Complet : 1/30 (3 %) Nul ou partiel: 2/30 (7 %) IgIV + stéroïdes + EP + 2 ^e ligne : Complet : 5/30 (17 %) Nul ou partiel : 2/30 (7 %)	Complet: 19/30 (63 %) Nul ou partiel : 10/30 (37 %)

Auteur année pays (période à l'étude) Type d'étude	Nombre total participants (N) Sexe (F/H) Âge moyen Présence tumeur	Immunothérapie		Paramètre de résultats (échelle de mesure)	Résultats/Effet d'intervention					
		1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne		mRS* (%)			Rétablissement (%)		
					1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total	1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total
Zekeridou <i>et al.</i> , 2015, France (2007 à 2012) Série de cas rétrospective	N = 36 (26F/10H) 10,1 ans (14 mois à 17 ans) 1 tératome ovarien	Total 1 ^{ère} ligne : 36/36 (100 %) Stéroïdes : 86 % IgIV : 89 % EP : 39 %	Total 2 ^e ligne : 29/36 (81 %) RTX : 26/36 (72 %) CYC : 5/36 (14 %) RTX et CYC : 3/36 (8 %)	mRS	n.d.	n.d.	Après 24 mois : mRS 0 : 20/36 (56 %) mRS 1–2 : 10/36 (28 %) mRS 3–6 : 6/36 (17 %)	s.o.	s.o.	s.o.
Zhang <i>et al.</i> , 2017, Chine (2005-2015) Revue systématique	N = 432 (83 séries de cas) (293F/139H) Médiane 22 ans (6 mois à 84 ans) (153 enfants < 18 ans) 87 tumeurs (68/87 térato mes ovariens)	Total 1 ^{ère} ligne : 301/406 (74 %) Stéroïdes : 69/301 IgIV : 59/301 EP ^S : 2/301 Stéroïdes + IgIV : 127/301 Stéroïdes + EP ^S : 12/301 IgIV et EP ^S : 5/301 Stéroïdes + IgIV + EP ^S : 27/301	Total 2 ^e ligne : 105/406 (26 %) Stéroïdes + 2 ^e ligne : 8/104 IgIV + 2 ^e ligne : 4/104 EP + 2 ^e ligne : 1/104 Stéroïdes + IgIV + 2 ^e ligne : 48/104 Stéroïdes + EP + 2 ^e ligne : 6/104 IgIV + EP + 2 ^e ligne : 3/104 Stéroïdes + IgIV + EP + 2 ^e ligne : 34/104 2 ^e ligne seule : 1/104	Rétablissement [†] mRS ^{††}				Stéroïdes [#] : Complet : 35/69 (51 %) Substantiel : 29/69 (42 %) Limité : 5/69 (7 %) IgIV [#] : Complet : 28/59 (47 %) Substantiel : 26/59 (44 %) Limité : 5/59 (8 %) EP [#] : Complet : ½ (50 %) Substantiel : ½ (50 %) Stéroïdes + IgIV [†] : Complet : 52/127 (41 %) Substantiel : 67/127 (53 %) Limité : 8/127	Stéroïdes + 2 ^e ligne : Complet : 3/8 (37 %) Substantiel : 5/8 (63 %) IgIV + 2 ^e ligne : Complet : 2/4 (50 %) Substantiel : 2/4 (50 %) EP + 2 ^e ligne : Complet : 1/1 (100 %) Stéroïdes + IgIV + 2 ^e ligne : Complet : 30/48 (63 %) Substantiel : 13/48 (27 %) Limité : 5/48 (10 %) Stéroïdes + EP + 2 ^e ligne :	Complet : 179/406 (44 %) Substantiel : 191/406 (47 %) Limité : 36/406 (89 %)

Auteur année pays (période à l'étude)	Nombre total participants (N) Sexe (F/H) Âge moyen	Immunothérapie		Paramètre de résultats (échelle de mesure)	Résultats/Effet d'intervention					
		1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne		mRS* (%)			Rétablissement (%)		
					1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total	1 ^{ère} ligne	2 ^e ligne	Total
Type d'étude	Présence tumeur									
								(6 %) Stéroïdes + EP* : Complet : 3/12 (25 %) Substantiel : 8/12 (67 %) Limité : 1/12 (8 %) IgIV + EP* : Complet : 1/5 (20 %) Substantiel : 3/5 (60 %) Limité : 1/5 (20 %) Stéroïdes + IgIV + EP : Complet : 8/27 (30 %) Substantiel : 14/27 (52 %) Limité : 5/27 (18 %)	Complet : 1/6 (17 %) Substantiel : 4/6 (67 %) Limité : 1/6 (17 %) IgIV + EP + 2 ^e ligne : Substantiel : 3/3 (100 %) Stéroïdes + IgIV + EP + 2 ^e ligne : Complet : 13/34 (38 %) Substantiel : 16/34 (47 %) Limité : 5/34 (15 %) 2 ^e ligne seule : Complet : 1/1 (100 %)	

Anti-NMDAR : anticorps antirécepteurs N-Methyl-D-aspartate; CYC : cyclophosphamide; EP : échanges plasmatiques; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; mRS : *Modified Rankin Scale*; n.d. : non disponible; n.p. : non précisé; PCPC : *Pediatric Cerebral Performance Category*; RTX : rituximab; s.o. : sans objet

*L'échelle mRS évalue l'incapacité neurologique. Elle comprend six niveaux : 0 (aucun symptôme), 1 (symptômes mais presque aucune incapacité), 2 (incapacité légère, diminution des activités mais autonome), 3 (incapacité modérée, requiert de l'aide mais capable de marcher sans assistance), 4 (incapacité modérément sévère, marche avec assistance et non autonome), 5 (incapacité sévère, grabataire), 6 (décès).

**L'échelle PCPC comprend six niveaux : 1 (normal), 2 (incapacité légère), 3 (incapacité modérée), 4 (incapacité sévère), 5 (coma ou état végétatif) et 6 (décès).

***Rétablissement [Florance *et al.*, 2009] : Complet = capable de faire toutes les activités; Substantiel = à la maison et incapacité légère; Limité = à la maison, à l'hôpital ou en centre de réadaptation avec améliorations minimales des symptômes neurologiques après 3 mois.

****Rétablissement [Hacohen *et al.*, 2014] : Complet = absence de problèmes médicaux, éducatifs et sociaux rapportés par les parents, l'école et le clinicien principal du patient.

§ Moyenne calculée à partir des données de l'étude originale, selon les traitements reçus.

§ Les auteurs [Zhang *et al.*, 2017] ont inclus dans une même catégorie échanges plasmatiques et immunoadsorption considérant que ces traitements présentaient le même mécanisme d'action.

‡ Rétablissement [Zhang *et al.*, 2017] : Complet = rétablissement complet ou presque complet, ou patient capable de reprendre toutes ses activités ou score mRS de 0 ou 1; Substantiel = amélioration ou retour à domicile avec des déficits qui se sont améliorés ou score mRS entre 2 et 4; Amélioration limitée ou décès = pas de modification apparente de l'état neurologique ou score mRS de 5 ou 6, ou décès.

‡‡ Comme les données sur le score mRS [Zhang *et al.*, 2017] étaient disponibles pour seulement 159 patients (sur 432 inclus) ces résultats ne sont pas rapportés dans le tableau.

La comparaison entre les stéroïdes, les IgIV et les EP, administrés seuls en première ligne, donne une valeur de p calculée par les auteurs [Zhang *et al.*, 2017] de 0,9172 (non significatif).

✕ La comparaison entre chacune des associations de 2 des 3 traitements de première ligne (stéroïdes, IgIV et EP) donne une valeur de p calculée par les auteurs [Zhang *et al.*, 2017] de 0,3059 (non significatif).

2.3.5 Encéphalite de Rasmussen

2.3.5.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes sur l'utilisation des IgIV

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré une série de cas et quatre études de cas concernant l'utilisation des IgIV dans le traitement des patients atteints de l'encéphalite de Rasmussen (annexe E, tableau E.5). Pour 4 des 16 patients concernés (25 %), une amélioration importante des symptômes a été observée après l'administration d'IgIV, seules ou en association avec d'autres traitements. Un patient a eu une amélioration modérée (6 %) et trois patients ont eu une amélioration transitoire (19 %). Cinq patients n'ont pas eu d'amélioration (31 %) et trois n'étaient pas évaluables (19 %). Malgré un niveau de preuve limité, les experts canadiens ont conclu que les IgIV pouvaient constituer une option thérapeutique à court terme dans les cas d'encéphalite de Rasmussen. En revanche, ils ne les ont pas recommandées à long terme, car ils ont considéré que, en 2007, la chirurgie était le traitement à privilégier pour traiter cette affection.

2.3.5.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 a permis de repérer trois études : deux études de cas et une étude quasi expérimentale avant-après (tableau 28).

Les deux études de cas ont porté respectivement sur un enfant et un adulte, traités par IgIV en association avec des antiépileptiques [Kupila *et al.*, 2011; Koul *et al.*, 2010]. Une amélioration du contrôle de l'épilepsie ou la disparition des crises convulsives ont été observées pour ces patients. Différents paramètres ont été améliorés chez l'enfant : la faiblesse du côté gauche, la parole, la vigilance ou la capacité à marcher de façon autonome. Chez l'adulte, la disparition de la parésie du pied gauche a été observée.

Dans l'étude de Bien et ses collaborateurs, 16 patients ont été sélectionnés aléatoirement pour recevoir des IgIV ou du tacrolimus [Bien *et al.*, 2013]. Ces patients, qui ont été suivis prospectivement pendant 16 mois en moyenne (2-54), ont été comparés à une cohorte historique qui comprenait 7 personnes atteintes de l'encéphalite de Rasmussen qui n'avaient pas été traitées par immunothérapie. Le paramètre de résultat étudié était l'échec du traitement, défini par une diminution du ratio hémisphérique ≥ 15 % ou une réduction de l'index de motricité ≥ 8 % ou ≥ 15 % selon l'âge des patients, constatée deux fois à un mois d'intervalle. Pour le groupe de comparaison, seules les valeurs du ratio hémisphérique étaient disponibles. Les résultats de cette étude suggèrent que les patients traités par IgIV ou tacrolimus avaient un taux d'échec au traitement statistiquement plus faible par rapport aux témoins historiques ($p = 0,038$). Il n'y a pas eu de comparaison entre les patients traités par IgIV et les témoins historiques. Les patients traités par IgIV ont été comparés aux patients traités par tacrolimus, mais, selon les auteurs, la puissance de l'essai était insuffisante pour déterminer quel traitement était le plus efficace. En conséquence, il convient de considérer ces résultats avec précaution. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique faible (annexe D).

Tableau 28. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de l'encéphalite de Rasmussen publiées après les recommandations canadiennes

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètre de résultats (échelle de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec CASP-ECRA
						Intervention	Comparateur	Effet de l'intervention (temps de mesure)	
Koul <i>et al.</i> , 2010, Oman (2005-2008)	Étude de cas	H, 5 ans au début du traitement	N = 1	0,4 g/kg mensuel	s.o.	IgIV + antiépileptiques	s.o.	-Meilleur contrôle des crises épileptiques -Augmentation de la vigilance -Amélioration de la parole -Amélioration de la faiblesse côté gauche -Capacité à marcher de manière autonome (après 6 mois)	s.o.
Kupila <i>et al.</i> , 2011, Finlande (2001-2010)	Étude de cas	H, 46 ans au début du traitement	N = 1	Initial : 0,4 g/kg/J pendant 5 jours Entretien : 0,7 g/kg mensuel	s.o.	IgIV + antiépileptiques	s.o.	-Disparition de l'épilepsie partielle continue et de la parésie légère du pied gauche (après quelques semaines) -Disparition des autres types de convulsions (après 3 ans)	s.o.
Bien <i>et al.</i> , 2013, Allemagne (2002-2010)	Étude quasi expérimentale avant-après	16F/7H Au début de la phase aiguë : - groupe d'intervention : 5,7 ans (2,1-15,9) - groupe de comparaison : 6,7 ans (1,7-37,9)	N = 23	Initial : 0,4 g/kg/J pendant 3 jours Entretien : 0,4 g/kg mensuel pendant 1 an puis tous les 2 mois	Absence d'échec du traitement*	IgIV ou tacrolimus	Cohorte historique** (sans immunothérapie)	Différence statistiquement significative en faveur du traitement par IgIV ou tacrolimus ($p = 0,038^{**}$) comparativement à l'absence de traitement (courbes de survie établies jusqu' à 54 mois)	Faible

CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; ECRA : essai clinique à répartition non aléatoire; IgIV = immunoglobulines intraveineuses; s.o. = sans objet

* Échec du traitement défini par une diminution du ratio hémisphérique $\geq 15\%$ OU une diminution de l'index de motricité $\geq 8\%$ ou 15% (enfants âgés de moins de 12 ans ou âgés de 12 ans et plus au début de la phase aiguë de la maladie) constatée deux fois à un mois d'intervalle.

** Pour les témoins historiques, seules les valeurs du ratio hémisphérique étaient disponibles.

*** Comparaison des courbes de Kaplan-Meier par le test logarithmique par rangs ou test de Mantel (*log-rank*).

2.3.6 Maladie d'Alzheimer

2.3.6.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Il n'y a pas de recommandations canadiennes concernant l'administration des IgIV pour traiter les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, car Feasby et ses collaborateurs [2007] n'ont pas examiné cette indication.

2.3.6.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

Une étude repérée par l'examen des références et dont la méthodologie était appropriée pour répondre à la question relative à l'efficacité des IgIV dans le traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer a été retenue (tableau 29). Il s'agit d'un ECRA multicentrique, réalisé en double insu et en groupes parallèles, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deux doses d'IgIV comparativement au placebo chez 390 patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ses résultats n'ont pas été publiés dans un journal scientifique avec une évaluation par des pairs; ils sont néanmoins disponibles intégralement sur le site ClinicalTrials.gov [2009]. Les participants de l'étude ont été recrutés aux États-Unis et au Canada, entre 2008 et 2011. Ils devaient présenter une forme de légère à modérée de la maladie d'Alzheimer selon les critères du National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINDS-ADRDA). Au total, 383 patients (209F/174H), âgés en moyenne de 70,3 ans (50 à 89 ans), ont reçu de façon aléatoire des IgIV toutes les deux semaines, à la dose de 0,2 g/kg (n = 135) ou de 0,4 g/kg (n = 127), ou un placebo (n = 121). L'efficacité des IgIV a été évaluée selon deux principaux coparamètres de résultat : l'ADAS-Cog⁵ et l'ADAS-ADL⁶. Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les groupes traités par IgIV et le groupe placebo concernant la variation des scores ADAS-Cog et ADAS-ADL après 18 mois de traitement. Les résultats de cette étude ont été jugés de bonne qualité méthodologique (annexe C).

La recherche de la littérature scientifique entre janvier 2005 et janvier 2017 a permis de retenir un ECRA supplémentaire, en double insu et en groupes parallèles, qui a comparé les IgIV au placebo [Kile *et al.*, 2017] (tableau 28). Cette étude, qualifiée d'« exploratoire » par ses auteurs, avait pour objectif principal d'évaluer l'effet des IgIV sur l'atrophie cérébrale chez des patients atteints d'un déficit cognitif léger de type amnésique dû à la maladie d'Alzheimer.

Les 50 patients inclus, âgés de 50 à 84 ans, ont reçu toutes les 2 semaines pendant 8 semaines des IgIV administrées à la dose de 0,4 g/kg (dose totale de 2 g/kg en 5 injections) ou un placebo. Les analyses réalisées à 12 mois montrent des résultats contradictoires selon qu'il y avait eu ajustement ou non du statut du déficit cognitif léger (précoce ou tardif). Les résultats à 24 mois ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Les résultats de cette étude ont été jugés de moyenne qualité méthodologique (annexe D).

⁵ L'ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognition*) est une échelle de 70 points qui évalue les fonctions cognitives. Plus le score est élevé et plus la déficience est considérée comme importante.

⁶ L'ADAS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living*) est une échelle de 78 points qui évalue les activités de la vie quotidienne. À l'inverse de l'ADAS-Cog, plus le score est faible et plus la déficience est considérée comme importante.

Tableau 29. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la maladie d'Alzheimer

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total participants (N)	Dose et fréquence IgIV	Paramètres de résultats principaux (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec CASP-ECRA
						IgIV	Placébo	Effet (IC 95 %) valeur-p	
ClinicalTrials.gov, 2009 États-Unis, Canada, (2008-2012)	ECRA en double insu, groupes parallèles, versus placebo	Maladie d'Alzheimer, forme légère à modérée 209 F/174H 70,3 ans (50-89)	N = 383	2 groupes : - 0,4 g/kg toutes les 2 semaines pendant 70 semaines ou - 0,2 g/kg toutes les 2 semaines pendant 70 semaines	Variation moyenne du score évaluant la fonction cognitive (ADAS-Cog ^{†,*}) à 18 mois	IgIV 0,4 g/kg : 7,4 ± 7,95	8,4 ± 9,37	IgIV 0,4 g/kg : DM** = - 0,8 (- 3,1; 1,5) p = 0,476	Bonne
					Variation moyenne du score évaluant les activités de la vie quotidienne (ADAS-ADL ^{‡,*}) à 18 mois ±	IgIV 0,4 g/kg : - 11,4 ± 10,49 IgIV 0,2 g/kg : - 12,4 ± 11,41		IgIV 0,2 g/kg : DM** = 0,7 (- 1,6; 3,0) p = 0,530 IgIV 0,4 g/kg : DM** = 0,4 (- 2,9; 3,7) p = 0,812 IgIV 0,2 g/kg : DM** = - 0,9 (- 4,3; 2,5) p = 0,602	
Kile <i>et al.</i> , 2017 États-Unis, (2011-2013)	ECRA en double insu, groupes parallèles, versus placebo	Déficit cognitif léger de type amnésique dû à la maladie d'Alzheimer 28F/22H 50 à 84 ans	N = 50	0,4 g/kg toutes les 2 semaines pendant 8 semaines (dose totale de 2 g/kg en 5 injections)	Atrophie cérébrale (variation annuelle en % du volume ventriculaire mesuré à l'IRM) à 12 mois	5,87 %	8,14 %	n.d. p = 0,066 (non ajusté) P = 0,037 (ajusté sur le statut DCL)	Moyenne
					Atrophie cérébrale (variation annuelle en % du volume ventriculaire mesuré à l'IRM) à 24 mois	6,26 %		n.d. n.s.	

ADAS-Cog : *Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale*; ADAS-ADL : *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living*; CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; DM : différence de moyenne; ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; ET : écart-type; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; IRM : imagerie par résonance magnétique; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif

* Analyse en intention de traitement (ITT) sur la population des patients évalués à l'état initial et à 18 mois.

** Méthode des moindres carrés.

† Les scores plus élevés indiquent une plus grande atteinte cognitive.

‡ Les scores plus élevés indiquent un meilleur fonctionnement.

2.3.7 Neuromyéélite optique

2.3.7.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Il n'y a pas de recommandations canadiennes concernant l'administration des IgIV pour traiter les patients atteints de la neuromyéélite optique, car Feasby et ses collaborateurs [2007] n'ont pas examiné cette indication.

2.3.7.2 Étude publiée après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 a permis de sélectionner quatre études : une étude quasi expérimentale comparative avant-après, deux séries de cas et une étude de cas. Deux séries de cas supplémentaires repérées par examen des références ont été retenues. De ces six études, cinq ont porté sur les IgIV dans la prévention des rechutes et sur l'évolution de la capacité neurologique, et une seule s'est penchée précisément sur l'efficacité des IgIV en traitement des épisodes aigus (tableau 30).

2.3.7.2.1 Efficacité en traitement des épisodes aigus

Elsone et ses collaborateurs ont réalisé une série de cas rétrospective qui a étudié le rôle des IgIV dans le traitement des épisodes aigus de la neuromyéélite optique [Elsone *et al.*, 2014]. Les auteurs ont recruté dix patients atteints de neuromyéélite optique ou du spectre de la neuromyéélite optique, qui avaient présenté un total de 11 épisodes de névrite optique ou de myélite transverse étendue longitudinalement. De ce nombre, 8 patients sur 10 avaient obtenu un résultat positif au test sur les auto-anticorps sériques dirigés contre l'aquaporine 4. Une absence de réponse à un traitement par stéroïdes pendant 3 à 5 jours, avec ou sans échanges plasmatiques, était l'indication de l'administration des IgIV pour 10 des 11 épisodes. Les IgIV ont été administrées à la dose de 2 g/kg sur 5 jours, 2 semaines en médiane après le début de l'épisode (0-6 mois). Le traitement a été poursuivi par une corticothérapie orale visant à prévenir les rechutes pour 9 patients, et 1 patient a continué les IgIV en traitement d'entretien. Le *Expanded Disease Status Score* (EDSS) médian est passé de 7 (4-9) en prétraitement à 6,5 (3-9) après un suivi médian de 2 mois (0-12) suivant l'administration des IgIV.

2.3.7.2.2 Efficacité relativement à la prévention des rechutes et à l'évolution de la capacité neurologique

Magraner et ses collaborateurs, dans une étude quasi expérimentale comparative avant-après prospective, ont évalué chez huit patients la tolérance et l'efficacité des IgIV par rapport à la survenue de nouveaux épisodes d'exacerbation de la myélite ou de la névrite optique (taux de rechute annuel), et ils ont analysé l'évolution de la capacité neurologique mesurée par le score EDSS [Magraner *et al.*, 2013]. Les patients avaient un diagnostic établi de neuromyéélite optique ou de spectre de la neuromyéélite optique et ils devaient être en phase active de la maladie. Ils avaient précédemment été traités par de hautes doses de méthylprednisolone. Le traitement par IgIV a été administré à la dose de 0,7 g/kg/J pendant 3 jours, tous les 2 mois. Les 8 patients (7 femmes, 1 homme) qui ont participé à l'étude avaient un âge moyen de 30,5 ans (16-38). La maladie progressait en moyenne depuis 9 ans (3-17) et le nombre moyen de rechutes était de 7,1 (2-18). Pour 2 des 8 patients, le résultat du test était positif pour les auto-anticorps sériques dirigés contre l'aquaporine-4. Les patients ont reçu un total de 4 à 21 cycles de traitement par IgIV, avec un suivi moyen de 19,3 mois (6-39). Une diminution statistiquement significative de la valeur moyenne du score EDSS a été observée entre le début et la fin de l'étude : celui-ci est passé de 3,3 (écart-type de 1,3) à 2,6 (écart-type de 1,5) ($p = 0,04$). Un seul

des patients a rechuté, après 15 mois de traitement par IgIV. Le taux de rechute annuel moyen est ainsi passé de 1,8 dans l'année précédant le traitement par IgIV à 0,006 à l'issue du suivi ($p = 0,01$).

Viswanathan et ses collaborateurs ont rapporté rétrospectivement une série de six patientes atteintes de neuromyéélite optique ou du spectre de la neuromyéélite optique, traitées par IgIV en prévention des rechutes [Viswanathan *et al.*, 2015]. Les IgIV étaient administrées en début de traitement à la dose de 0,4 g/kg/J pendant 5 jours, suivie d'une dose d'entretien de 0,4 à 1,0 g/kg/J tous les 2 à 3 mois. Toutes les rechutes étaient traitées par stéroïdes. Cinq patientes avaient reçu un traitement immunosuppresseur oral en entretien (azathioprine seul ou associé à la prednisolone). Une seule patiente n'avait pas reçu de traitement antérieur. Les patientes avaient un âge médian de 25 ans au début de la maladie (24-37); la durée médiane de progression était de 7 ans (2-27), et le nombre de rechutes médian était de 8 (4-15). Après un traitement médian de 4 ans par IgIV (2-13), le score EDSS médian s'est maintenu à 6,5 (non significatif). Le taux médian annuel de rechute a diminué de façon statistiquement significative, passant de 0,75 (0,56-2,5) à 0,15 (0-1,0).

Bakker et Metz ont rapporté le cas de deux femmes atteintes de neuromyéélite optique chez qui la maladie s'est stabilisée après l'instauration d'un traitement mensuel par IgIV [Bakker et Metz, 2004]. La première patiente a commencé son traitement (60 g mensuel) à l'âge de 38 ans alors qu'elle présentait des épisodes fréquents de névrite optique qui ne répondaient plus à l'azathioprine et à la prednisone, et qui ont conduit, notamment, à une perte visuelle sévère et irréversible de l'œil droit. Elle n'a pas rechuté pendant les 5,5 ans de son traitement par IgIV, en dehors de deux épisodes mineurs et non confirmés de névrite optique. L'acuité visuelle de l'œil gauche a été maintenue à 20/800. La deuxième patiente, âgée de 58 ans, avait une histoire de neuromyéélite optique depuis 3 ans et avait présenté 5 épisodes de myélite transverse au cours des 16 premiers mois de la maladie. Un traitement par IgIV a été instauré à la dose de 0,4 g/kg/J pendant 5 jours pour commencer, puis de 1,0 g/kg/J sur 2 jours tous les mois en entretien, alors que la méthylprednisolone intraveineuse ne montrait plus d'effet. On n'a pas observé de rechute au cours de la première année de son traitement et son état neurologique s'est amélioré.

Okada et ses collaborateurs ont décrit le cas d'une femme dont le diagnostic de neuromyéélite optique a été établi alors qu'elle avait 40 ans, et qui était précédemment traitée par méthylprednisolone intraveineuse et par azathioprine [Okada *et al.*, 2007]. Celle-ci n'a pas eu de rechute pendant plus de 4 ans, et son score EDSS s'est amélioré de 6,5 à 5,5 après un traitement par IgIV à la dose de 0,4 g/kg/J tous les mois. Son taux annuel de rechute dans les 2 années précédant le traitement par IgIV était de 2,0.

Lin et ses collaborateurs ont publié une série rétrospective de cinq cas de patients atteints d'une encéphalomyélopathie sévère réfractaire aux corticoïdes, évocatrice de troubles du spectre de la neuromyéélite optique [Lin *et al.*, 2012]. Pour tous ces cas, le résultat du test était négatif pour les auto-anticorps sériques dirigés contre l'aquaporine-4. Parmi ces patients, 3 ont été traités par IgIV en dernier recours, à la dose de 0,4 g/kg/J pendant 5 jours. Après six mois, leur score EDSS s'est amélioré.

2.3.7.3 Synthèse

Sur les six études sélectionnées, aucune étude comparative à répartition aléatoire ayant évalué l'efficacité des IgIV dans les cas de neuromyéélite optique n'a été repérée. L'effet des IgIV a été étudié spécifiquement en traitement des épisodes aigus dans une série de cas portant sur 10 patients [Elsone *et al.*, 2014], et en prévention de nouveaux épisodes d'exacerbation (ou

rechutes), dans une étude quasi expérimentale comparative avant-après prospective [Magraner *et al.*, 2013] de qualité méthodologique jugée faible (annexe D), ainsi que dans trois séries de cas [Viswanathan *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2012; Bakker et Metz, 2004] et une étude de cas [Okada *et al.*, 2007], chez un total de 20 patients.

Une dose totale de 2 g/kg était le plus souvent administrée, sur une période de 2 à 5 jours. L'intervalle entre deux traitements variait de 1 à 3 mois selon les études. Les patients avaient précédemment été traités par corticoïdes et, le cas échéant, avec l'azathioprine. Dans l'ensemble de ces études, une stabilisation voire une amélioration de la capacité neurologique mesurée sur l'EDSS a été observée après ou au cours du traitement par IgIV par rapport à la période avant traitement. Le taux de rechute annuel, lorsqu'il était rapporté, a par ailleurs diminué.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution. En effet, puisque les IgIV faisaient le plus souvent partie d'une intervention multimodale, il est difficile d'isoler l'effet des IgIV de celui des traitements administrés en pré ou post-IgIV. Par ailleurs, comme aucune des études recensées ne comportait de groupe témoin, il est difficile d'établir si l'amélioration observée est liée au traitement ou à l'évolution naturelle de la maladie. Comme limites méthodologiques générales, notons, par exemple, que les études ou séries de cas rétrospectives sont sujettes aux biais de mémoire et aux sous-déclarations. De plus, les études de petite taille (monocentriques, faible effectif) ont plus de chances d'être soumises et publiées lorsque leurs résultats sont positifs que lorsqu'ils sont négatifs (biais de publication). Pour éviter ces biais, et avoir une démonstration claire du bénéfice des traitements administrés aux patients atteints de la neuromyéélite optique, certains auteurs [Cree, 2015] considèrent qu'il serait éthique et souhaitable de réaliser à propos de cette pathologie des études multicentriques, comparatives et à répartition aléatoire versus placebo.

Tableau 30. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de la neuromyéélite optique

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètre de résultats d'efficacité (échelle de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec CASP-ECRA
						Intervention	Comparateur	Effet de l'intervention (temps de mesure)	
Traitement des épisodes aigus									
Elsone <i>et al.</i> , 2014, Royaume-Uni (2003-2012)	Série de cas (rétrospective)	8F/2H 41,9 ans (7,4-79,0)	N = 10 et 11 événements, survenus	2 g/kg sur 5 jours	s.o.	IgIV, puis stéroïdes oraux	s.o.	- nbre d'événements pour lesquels l'EDSS a diminué : n = 5/11 (45,5 %). - nbre d'événements pour lesquels l'EDSS a été stable : n = 6/11 (55,5 %) - valeurs médianes de l'EDSS pré-IgIV / post-IgIV : 7 (4-9) / 6,5 (3-9) (médiane de 2 mois)	s.o.
Prévention des rechutes									
Viswanathan <i>et al.</i> , 2015, Malaisie (1990-2014)	Série de cas (rétrospective)	6F 25 ans (24-37)	N = 6	-Initial : 0,4 g/kg/J pendant 5 jours -Entretien : 0,4 à 1,0 g/kg/J tous les 2 à 3 mois	s.o.	IgIV	s.o.	- valeurs médianes de l'EDSS pré-IgIV / post-IgIV : 6,5 (5-7,5) / 6,5 (3-8,5) (non significatif) - taux médian annuel de rechute pré-IgIV / post-IgIV : 0,75 (0,56-2,5) / 0,15 (0-1,0) (p < 0,05) - moyenne de 4 ans (2-13)	s.o.
Okada <i>et al.</i> , 2007, Japon n.p.	Étude de cas	1F 40 ans	N = 1	0,4 g/kg/J, pendant 1 jour, tous les mois	s.o.	IgIV	s.o.	- absence de rechute - valeurs de l'EDSS pré-IgIV / post-IgIV : 6,5 / 5,5 (4 ans)	s.o.
Magraner <i>et al.</i> , 2013, Espagne (2006-2009)	Étude quasi expérimentale comparative avant-après (prospective)	7F/1H 30,5 ans (16-38)	N = 8	0,7 g/kg/J pendant 3 jours, tous les 2 mois	rechutes, EDSS	IgIV	s.o.	- taux moyen annuel de rechute pré-IgIV / post-IgIV : 1,8 / 0,006 (p = 0,01) - valeurs moyennes de l'EDSS pré-IgIV / post-IgIV : 3,3 (2,0-6,0 ET 1,3) / 2,6 (1,0-5,5, ET 1,5) (p = 0,04) - moyenne de 19,3 mois (6-39)	Faible
Bakker et Metz, 2004, Canada cas n°1 : n.p. cas n°2 : (2000-2003)	Série de cas	2F 38 et 58 ans	N = 2	Cas n°1 : 60 g mensuel Cas n°2 : 0,4 g/kg/J pendant 5 jours pour commencer, puis 1,0 g/kg/J pendant 2 jours tous les mois en entretien	s.o.	IgIV	s.o.	- cas n°1 : absence de rechute sauf 2 épisodes mineurs et non confirmés de névrite optique. Stabilisation de l'acuité visuelle à 20/800. (5,5 ans) - cas n°2 : absence de rechute et amélioration de l'état neurologique (1 an)	s.o.

Lin <i>et al.</i> , 2012, Taiwan (2009-2010)	Série de cas (rétrospective)	1F/2H* 40 ans (25-55)	N = 3 (traités par IgIV)	0,4 g/kg/J pendant 5 jours	s.o	MP+ IgIV ± EP	s.o	- valeurs de l'EDSS pré/post-IgIV : 8/2,2; 8,5/4,4; 7,5/3,0 (6 mois)	s.o
--	---------------------------------	------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	-----	------------------	-----	--	-----

CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; DM : différence de moyenne; ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; EDSS : *Expanded Disability Status Scale*; EI : effets indésirables; EP : échanges plasmatiques; ET : écart type; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; MP : méthylprednisolone; nbre : nombre; s.o. : sans objet

* Cas d'encéphalomyélopathie sévère, évocateurs d'un trouble du spectre de la neuromyéélite optique.

2.3.8 Neuropathie paraprotéïnémique IgM

2.3.8.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré une revue systématique Cochrane [Lunn et Nobile-Orazio, 2003] concernant l'administration des IgIV dans les cas de neuropathie paraprotéïnémique IgM avec activité *anti-myelin-associated-glycoprotein* (MAG), et trois ECRA [Comi *et al.*, 2002; Mariette *et al.*, 1997; Dalakas *et al.*, 1996], qui sont ceux inclus dans la revue Cochrane (annexe E, tableau E.6). Les paramètres de résultat étudiés dans ces ECRA étant différents, les auteurs de la revue Cochrane n'ont pas réalisé de méta analyse pour évaluer l'effet global des IgIV versus le placebo. Feasby et ses collaborateurs ne fournissent donc pas de détail sur cette revue, mais ils décrivent les trois ECRA en question.

Sur ces trois essais, deux sont des essais croisés versus un placebo, réalisés à court terme [Comi *et al.*, 2002; Dalakas *et al.*, 1996]. Dans l'essai dirigé par Comi et ses collaborateurs et portant sur 22 patients, une amélioration statistiquement significative en faveur des IgIV a été observée à 2 semaines sur le score de Rankin modifié ($p = 0,008$) par rapport au placebo, mais il n'y a pas eu de différence significative concernant la variation moyenne du score global d'incapacité [Comi *et al.*, 2002]. À quatre semaines, une différence statistiquement significative en faveur des IgIV a été observée à propos de la variation moyenne du score global d'incapacité ($p = 0,05$) et de la poignée de main ($p = 0,05$). Dans l'essai réalisé par Dalakas et ses collaborateurs, chez 11 patients, on n'a pas observé, à 3 mois, de différence statistiquement significative entre les IgIV et le placebo concernant l'évolution moyenne du score de Rankin modifié [Dalakas *et al.*, 1996]. Le troisième ECRA est un essai croisé ouvert, versus interféron, réalisé par Mariette et ses collaborateurs chez 20 patients [Mariette *et al.*, 1997]. Cet essai rapporte à 6 mois une amélioration statistiquement significative en faveur de l'interféron par rapport aux IgIV, relativement aux scores d'incapacité.

Feasby et ses collaborateurs n'ont pas recommandé l'administration des IgIV aux patients atteints de neuropathie paraprotéïnémique IgM [Feasby *et al.*, 2007]. Ils soulignent que la preuve se limite à trois études de petite taille, de qualité variable et dont les résultats sont mitigés. Bien que l'étude de Comi et ses collaborateurs ait montré des résultats en faveur des IgM, les experts canadiens ont considéré que le bénéfice clinique était discutable compte tenu de la courte durée de l'étude. Or, il s'agit d'une pathologie chronique et on n'a pas constaté de différence significative entre les IgIV et le placebo dans l'essai à plus long terme susmentionné, réalisé par Dalakas et ses collaborateurs.

2.3.8.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 n'a pas permis de repérer de nouvelle étude primaire. Une revue systématique Cochrane publiée en 2012 et portant sur l'immunothérapie pour traiter les patients atteints de neuropathies périphériques IgM avec activité anti-MAG a été trouvée par la méthode dite « boule de neige » [Lunn et Nobile-Orazio, 2012]. Il s'agit de la mise à jour de la revue systématique Cochrane publiée en 2003 [Lunn et Nobile-Orazio, 2003], à laquelle Feasby et ses collaborateurs font référence et qui inclut les trois mêmes ECRA décrits ci-dessus. Cette mise à jour demeure ainsi basée sur des données publiées entre 1995 et 2002. La conclusion des auteurs est que la preuve issue des essais sur les immunothérapies – dont les IgIV – pour le traitement des patients atteints de neuropathie périphérique IgM avec activité anti-MAG est insuffisante pour fonder des recommandations.

2.3.9 Polyneuropathie des soins intensifs

2.3.9.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré une revue rétrospective de dossiers concernant 16 patients à qui les IgIV ont été administrées plutôt en prévention qu'en traitement, et une série de cas portant sur 3 patients et ne rapportant aucune amélioration après l'administration des IgIV (annexe E, tableau E.7).

2.3.9.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique entre janvier 2005 et janvier 2017 n'a pas permis de repérer de nouvelles études.

2.3.9.3 Sclérose latérale amyotrophique

2.3.9.4 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré deux séries de cas sur l'effet des IgIV dans le traitement de patients atteints de la sclérose latérale amyotrophique, chez un total de 19 patients (annexe E, tableau E.8). Aucune amélioration de la force musculaire et aucun ralentissement de la progression de la maladie n'ont été observés dans ces deux séries.

2.3.9.5 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique entre janvier 2005 et janvier 2017 n'a pas permis de repérer de nouvelles études.

2.3.10 Syndrome de la personne raide

2.3.10.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré un ECRA croisé [Dalakas *et al.*, 2001a] réalisé chez seize patients atteints du syndrome de la personne raide (annexe E, tableau E.9). Ces patients présentaient des anticorps anti-GAD65, et ils avaient eu une réponse incomplète à un traitement antérieur par benzodiazépines, baclofène ou antiépileptiques. Les patients ont reçu de façon aléatoire, pendant 3 mois, des IgIV à la dose mensuelle de 1 g/kg/J pendant 2 jours ou un placebo. Après une période de sevrage d'un mois, chaque groupe a reçu l'option de remplacement pendant trois mois supplémentaires. L'analyse, qui a porté sur 14 patients, a montré une amélioration statistiquement significative, en faveur des IgIV, des scores moyens évaluant la raideur ($p = 0,01$) et la fréquence des spasmes ($p = 0,03$) par rapport au placebo. Un effet rémanent des IgIV a été observé chez les patients qui avaient reçu ce traitement en premier. En effet, l'amélioration observée concernant la raideur avec l'administration des IgIV s'est maintenue pendant la période de sevrage puis pendant la phase placebo ($p < 0,001$).

Bien que la preuve soit limitée à cet essai de petite taille, Feasby et ses collaborateurs ont estimé que les IgIV pouvaient jouer un rôle dans le traitement du syndrome de la personne raide, mais que les médicaments GABAergiques demeuraient le traitement de première intention.

2.3.10.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 a permis de retenir une série de cas [Cantinaux *et al.*, 2006] et une étude de cas [Gnanapavan *et al.*, 2011], portant sur quatre patients au total (tableau 31). Dans la série de cas de Cantinaux et ses collaborateurs, une amélioration des symptômes sous IgIV a été observée pour deux patients, mais un patient n'a connu aucune amélioration [Cantinaux *et al.*, 2006]. Gnanapavan et ses collaborateurs ont décrit le cas d'un patient traité « au long cours » par IgIV [Gnanapavan *et al.*, 2011]. Une amélioration concernant la rigidité et la fréquence des spasmes a été observée après l'instauration du traitement. Cependant, après 7 ans, un phénomène de tolérance s'est développé. Une diminution de la réponse dans les deux semaines précédant le traitement suivant a en effet été constatée. Mais, 15 ans après le diagnostic, la maladie était bien contrôlée avec une immunothérapie d'entretien incluant des IgIV.

Tableau 31. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV pour le traitement du syndrome de la personne raide publiées après les recommandations canadiennes

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total participants (N)	Dose et fréquence IgIV	Paramètres de résultats principaux (échelle de mesure)	Résultats			Qualité
						Intervention	Comparateur	Effet de l'intervention (temps de mesure)	
Cantinaux <i>et al.</i> , 2006, France (1995-2004)	Série de cas	3F 50, 65 et 72 ans	N = 3	n.d.	s.o.	IgIV	s.o.	Amélioration des symptômes : n = 2/3 Absence d'amélioration des symptômes : n = 1/3 n.d.	s.o.
Gnanapavan <i>et al.</i> , 2011, Royaume-Uni (1995-2010)	Étude de cas	1H 45 ans	N = 1	0,4 g/kg/J pendant 5 jours tous les mois	s.o.	IgIV	s.o.	Amélioration concernant la rigidité et la fréquence des spasmes, mais diminution de la réponse aux IgIV à 7 ans (15 ans)	s.o.

IgIV : immunoglobulines intraveineuses; n.d. : non disponible; s.o. : sans objet

2.3.11 Syndrome opsomyoclonique

2.3.11.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré une série de cas rétrospective et 9 études de cas, réalisées chez 18 enfants ou adultes atteints du syndrome opsomyoclonique (annexe E, tableau E.10). Une réponse complète a été observée dans 33 % des cas (6/18) traités par IgIV, seules ou en association avec d'autres traitements, et une réponse partielle chez 45 % (8/18). Il n'y a pas eu de réponse chez 22 % des patients (4/18). Bien que la preuve soit très sommaire, Feasby et ses collaborateurs ont recommandé que les IgIV soient considérées en option de traitement des patients atteints du syndrome opsomyoclonique, compte tenu de la gravité de la maladie.

2.3.11.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 a permis de repérer 4 études ou série de cas, réalisées chez 5 patients atteints du syndrome opsomyoclonique [Afzal *et al.*, 2014; Bhandari, 2012; Hassan *et al.*, 2008; Leen *et al.*, 2008]. Aucun de ces articles n'a été retenu, car les IgIV étaient systématiquement introduites en même temps qu'un autre traitement, et les auteurs ont mentionné qu'il était impossible de déterminer le rôle exact des IgIV dans le résultat observé.

2.3.12 Syndrome POEMS

2.3.12.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré 4 études de cas concernant l'administration des IgIV pour traiter des patients atteints du syndrome POEMS (annexe E, tableau E.11). Une amélioration des symptômes a été observée pour deux patients traités par IgIV, en association avec la dexaméthasone ou la radiothérapie. Aucune amélioration n'a été constatée pour deux patients qui avaient une maladie de Castelman associée. Compte tenu de la pauvreté des preuves disponibles et de l'existence d'autres traitements qui ont montré un bénéfice (radiothérapie, greffe de cellules souches autologues), les experts canadiens n'ont pas recommandé l'administration des IgIV aux patients atteints du syndrome POEMS.

2.3.12.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 n'a pas permis de repérer de nouvelles études.

2.3.12.3 Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)

2.3.12.4 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré un ECRA [Perlmutter *et al.*, 1999] concernant l'administration des IgIV à des patients atteints de troubles PANDAS, avec un niveau de preuve 1b (annexe E, tableau E.12). Dans cet ECRA, 29 enfants qui avaient une présentation initiale de trouble obsessionnel compulsif (TOC), avec une exacerbation sévère des TOC ou des tics après une infection streptococcique, étaient répartis de manière aléatoire dans 3 groupes : IgIV, échanges plasmatiques ou placebo. Après un mois, il n'y avait pas de différence entre les groupes IgIV et échanges plasmatiques. Une amélioration significative a été observée chez les

patients traités par IgIV ou par échanges plasmatiques par rapport aux patients qui avaient reçu le placebo, concernant les symptômes suivants : TOC ($p = 0,006$), anxiété ($p = 0,001$), dépression ($p = 0,002$), labilité émotionnelle ($p = 0,001$) et fonctionnement général ($p = 0,0009$). Après un an, l'amélioration relative à ces symptômes s'était maintenue.

2.3.12.5 Étude publiée après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 a permis de repérer un ECRA en double insu et groupes parallèles qui a comparé les IgIV au placebo chez 35 enfants atteints de troubles PANDAS [Williams *et al.*, 2016] (tableau 32). Les patients devaient notamment être âgés de 4 à 13 ans, présenter des symptômes de TOC de modérés à sévères, connaître un premier épisode de PANDAS ou une première récurrence des symptômes et associer au moins 3 symptômes de comorbidité neuropsychiatrique. Les patients ont reçu de façon aléatoire soit des IgIV en un traitement unique à la dose de 2 g/kg sur 2 jours soit un placebo. Les résultats concernant le critère de jugement principal, soit la sévérité des symptômes obsessionnels compulsifs évaluée par le score global *Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale* (CY-BOCS), n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les IgIV et le placebo après 6 semaines (durée de la période de double insu). Le score d'amélioration de l'impression clinique globale n'a également pas différencié de façon statistiquement significative entre les groupes. L'étude ouverte s'est prolongée pendant 6 semaines puis par un suivi de 12 semaines supplémentaires, mais ces résultats ne sont pas détaillés dans la présente revue compte tenu du risque important de biais. La qualité méthodologique de cette étude a été jugée bonne (annexe D).

Tableau 32. Synthèse des résultats de l'étude sur l'efficacité des IgIV pour le traitement de PANDAS publiée après les recommandations canadiennes

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètre de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec CASP-ECRA
						IgIV	Placébo	Effet (IC 95 %) Valeur de p	
Williams <i>et al.</i> , 2016, États-Unis (2011-2013)	ECRA double insu, groupes parallèles, IgIV versus placebo	Patients âgés de 4 à 13 ans, diagnostic de PANDAS, symptômes obsessionnels compulsifs modérés à sévères, 1 ^{er} épisode de PANDAS ou 1 ^{re} récurrence des symptômes, minimum de 3 symptômes neuropsychiatriques associés IgIV : 7 F/11 H, 9,61 ans (± 2,35) Placébo : 5 F/12 H, 8,99 ans (± 2,37)	N = 35 (IgIV : N = 17, placebo : N = 18)	Dose unique de 2 g/kg sur 2 jours	Paramètre principal : -Variation moyenne score global de sévérité des symptômes obsessionnels compulsifs (échelle CY-BOCS) ± ET (6 semaines)	- 23,4 ± 31,0 %	- 11,7 ± 26,6 %	DM = 0,28 (- 0,39 à 0,95) p = n.s.*	Bonne
					Paramètre secondaire : -Amélioration moyenne du score d'impression clinique globale (échelle CGI-I) ± ET (6 semaines)	2,88 ± 1,20	3,53 ± 1,62	p = 0,12	

CASP : Critical Appraisal Skills Programme; CGI-I : Clinical Global Impression – Improvement; CY-BOCS : Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale; DM : différence moyenne; ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; ET : écart-type; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif

* Valeur de p non précisée, mais mentionnée comme non significative.

2.3.13 Trouble du spectre de l'autisme

2.3.13.1 Études recensées dans les recommandations canadiennes

Feasby et ses collaborateurs [2007] ont repéré trois séries de cas [DelGiudice-Asch *et al.*, 1999; Plioplys, 1998; Gupta *et al.*, 1996] concernant l'administration des IgIV pour traiter des patients atteints du trouble du spectre de l'autisme (annexe E, tableau E.13). L'étude de Gupta et ses collaborateurs concernait 10 enfants âgés de 3 à 12 ans qui avaient reçu une dose de 400 mg/kg par mois pendant 6 mois [Gupta *et al.*, 1996]. La moitié des enfants (5/10) ont eu des améliorations cliniques (contact visuel, comportement, langage et écholalie), mais l'autre moitié des enfants se sont améliorés de manière minimale. Les enfants les plus jeunes ont eu les meilleurs résultats. L'étude de DelGiudice-Asch [1999] décrit 7 enfants, dont l'âge n'est pas précisé, qui étaient traités par IgIV à la même dose et à la même fréquence que dans l'étude de Gupta et ses collaborateurs. L'état d'aucun des 7 enfants ne s'est amélioré. L'étude de Plioplys et ses collaborateurs a inclus 10 enfants âgés de 4 à 17 ans, traités par une dose d'IgIV de 200-400 mg/kg, répétée 4 fois à un intervalle de 6 semaines [Plioplys, 1998]. Sur les 10 participants, 1 enfant a eu une amélioration remarquable des symptômes, 4 enfants ont eu des améliorations légères et 5 enfants n'ont eu aucune amélioration.

2.3.13.2 Études publiées après les recommandations canadiennes

La recherche de la littérature scientifique publiée entre janvier 2005 et janvier 2017 a permis de repérer une étude quasi expérimentale avant-après [Boris *et al.*, 2006]. Cette étude américaine concernait 26 patients pédiatriques, 6 femmes et 21 hommes, âgés de 3 ans à 17 ans avec un âge moyen de 6,7 ans. L'intervention consistait à recevoir une dose de 400 mg/kg chaque mois pendant 6 mois avec un temps de mesure variant entre 10 mois et 12 mois. Après le premier traitement, une diminution de tous les symptômes a été observée (hyperactivité, langage inapproprié, irritabilité, léthargie et stéréotypie) ainsi que celle du score global du *Aberrant Behavior Checklist* (ABC). Une diminution progressive a ensuite été observée après chacun des cinq traitements subséquents. Toutefois, concernant les résultats à long terme, 2 à 4 mois après l'arrêt du traitement, 22 des 26 patients ont régressé à leur état pré IgIV. Les auteurs en concluent que leur étude a démontré une amélioration significative chez les 26 patients atteints du trouble du spectre de l'autisme avec le traitement aux IgIV (tableau 33). Ils plaident toutefois pour la réalisation d'un ECRA.

Tableau 33. Synthèse des résultats de l'étude sur l'efficacité des IgIV pour le traitement du trouble du spectre de l'autisme publiée après les recommandations canadiennes

Auteur, année, pays (période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants Sexe (F/H) Âge moyen	Nombre total de participants (N)	Dose et fréquence administration IgIV	Paramètre de résultats (échelle de mesure)	Résultats			Qualité**
						Intervention	Comparateur	Effet de l'intervention (temps de mesure) Mesure d'association (IC à 95 %) Valeur de p	
Boris <i>et al.</i> , 2006, États-Unis n.p.	Étude quasi expérimentale comparative avant-après (rétrospective)	6F/21H 6,7 ans (3,0-17,0)	N = 27 mais 26 analysés	400 mg/kg chaque mois pendant 6 mois*	s.o.	IgIV + Interventions éducatives	s.o.	Diminution après 1 traitement par rapport à l'état initial : - ABC score total : 37 % - hyperactivité : 39 % - langage inapproprié : 25 % - irritabilité : 42 % - léthargie : 35 % - stéréotypie : 28 % -Diminution graduelle après 5 traitements subséquents -Régression à l'état pré-IgIV après 2 à 4 mois d'arrêt du traitement : n = 22/26 (10 à 12 mois)	Faible

IgIV : immunoglobulines intraveineuses; ABC : *Aberrant Behavior Checklist*; n.p : non précisé; s.o. : sans objet

* 4 exceptions : n = 1/4 : IgIV 2 semaines après 1 traitement; n = 2/4 : IgIV 8 semaines après 5 traitements; n = 1/4 : IgIV 10 semaines après 5 traitements.

**L'évaluation de la qualité méthodologique des études quasi expérimentales avant-après a été réalisée à partir de l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique proposé par l'Agence de la santé publique du Canada.

2.4 Effets indésirables des IgIV

2.4.1 Risque d'effets indésirables estimé dans les revues systématiques du groupe Cochrane avec méta-analyse

Lors de la recherche documentaire sur l'efficacité des IgIV pour le traitement des indications neurologiques retenues, neuf revues systématiques d'ECRA publiées par le groupe Cochrane ont initialement été répertoriées. Trois d'entre elles [Hughes *et al.*, 2014; Eftimov *et al.*, 2013; Van Schaik *et al.*, 2005] avaient comme objectif secondaire, notamment, de comparer à l'aide d'une méta-analyse le risque d'effets indésirables (EI) liés aux IgIV par rapport au placebo, aux échanges plasmatiques ou aux corticostéroïdes (tableau 34).

- **IgIV versus placebo**

Deux revues systématiques avec méta-analyse rapportent des données qui ont comparé les IgIV au placebo [Eftimov *et al.*, 2013; Van Schaik *et al.*, 2005]. Leurs résultats montrent une augmentation statistiquement significative du risque d'EI avec les IgIV par rapport au placebo, avec toutefois une hétérogénéité importante. Une seule de ces méta-analyses [Eftimov *et al.*, 2013] a étudié précisément les EI graves (EIG), et elle ne met pas en évidence de différence statistiquement significative.

- **IgIV versus échanges plasmatiques**

Une seule revue systématique avec méta-analyse rapporte des données qui ont comparé les IgIV aux échanges plasmatiques [Hughes *et al.*, 2014]. Ses résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative relativement au risque d'EI entre les groupes.

- **IgIV versus corticostéroïdes**

Une seule revue systématique, sans méta-analyse formelle (1 seul ECRA), rapporte des données qui ont comparé les IgIV aux corticostéroïdes [Eftimov *et al.*, 2013]. Ses résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative concernant le risque d'EI ou d'EIG entre les groupes.

Dans l'ensemble, les EI décrits dans ces trois revues Cochrane ont été le plus souvent non graves et de nature systémique; ils comprenaient les céphalées, la fièvre et les frissons.

2.4.2 Effets indésirables décrits dans les guides de pratique clinique

Sur les trois GPC retenus pour leur qualité méthodologique, seul le GPC canadien comporte un paragraphe relatif aux effets indésirables associés aux IgIV [Feasby *et al.*, 2007]. Il y est indiqué que le taux de réactions systémiques rapportées lors des injections d'IgIV se situe entre 3 % et 15 %, et que ces réactions sont habituellement spontanément résolutive, que leur sévérité est de légère à modérée et qu'elles peuvent être évitées par une réduction de la vitesse de perfusion. La paucité des données publiées recueillies de façon prospective relativement aux taux d'EI associés aux IgIV est soulignée. Le GPC canadien mentionne par ailleurs que le profil de tolérance peut varier entre les préparations d'IgIV en raison de différences dans les méthodes de fabrication, et que le risque de complications infectieuses avec les IgIV est extrêmement faible.

2.4.3 Effets indésirables décrits dans les monographies

Les monographies de quatre préparations d'IgIV ayant une indication homologuée en neurologie

ont été consultées [Grifols Canada, 2016a; Grifols Canada, 2016b; Corporation Baxalta Canada, 2015; CSL Behring Canada, 2015]. Les résultats sont présentés en annexe F au tableau F-1, et ils sont divisés en quatre sections distinctes : les EI décrits dans la rubrique des mises en garde et précautions (toutes indications confondues); les EI décrits de façon générale (toutes indications confondues); les EI rapportés lors des essais cliniques portant sur des indications neurologiques particulières; et les EI signalés après la commercialisation (toutes indications confondues).

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

Les EI non graves décrits dans les généralités des produits d'Ig (tous produits confondus) sont : anxiété, bouffées vasomotrices, respiration sifflante, crampes abdominales, myalgie, arthralgie, étourdissements, éruption cutanée, céphalées, fièvre, fatigue, frissons, urticaire, vomissements, tremblements, maux de dos, douleurs thoraciques, crampes musculaires et modification de la tension artérielle. Les EI présentant un caractère de gravité sont : anémie hémolytique/hémolyse, réactions allergiques/anaphylactiques, méningite aseptique réversible, insuffisance rénale aiguë, réactions thromboemboliques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde).

Les EI les plus fréquents (≥ 1 ou 5 %) rapportés lors des essais cliniques portant sur des indications neurologiques (tous produits confondus) sont : céphalées, pyrexie, hypertension, symptômes pseudo-grippaux, frissons, prurit, nausées, asthénie, spasmes musculaires, douleurs aux extrémités, leucopénie et éruption cutanée. Plus rarement, des cas d'accident vasculaire cérébral, de dyspnée, de bronchopneumonie et d'embolie pulmonaire ont aussi été rapportés.

Après la commercialisation, d'autres types d'EI ont également été signalés (tous produits confondus) : œdème pulmonaire, hyperhidrose, atteinte pulmonaire liée à la perfusion, réaction positive au test de Coombs, hypoxémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, cyanose, bronchospasme, arrêt cardiaque, collapsus vasculaire, coma, convulsions, photophobie, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse, pancytopenie, jaunisse, hyperbilirubinémie, hémoglobulinurie, hématurie, chromaturie et dysfonction hépatique. Toutefois, comme le soulignent les monographies, ces effets sont signalés sur une base volontaire et ils proviennent d'une population de taille inconnue. Ainsi, il n'est pas possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

2.4.4 Avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration

Santé Canada a publié un avis, le 9 octobre 2014, indiquant qu'à la suite d'un examen de leur innocuité l'information sur tous les produits d'immunoglobulines avait été mise à jour pour renforcer les avertissements concernant le risque, rare mais grave, de formation de caillots sanguins (événements thrombotiques) [Santé Canada, 2014a]. L'avis précise que ces événements ont été signalés chez des patients avec et sans facteurs de risque, et qu'ils peuvent survenir peu importe la dose d'immunoglobulines injectées ou la voie d'administration.

Santé Canada a par ailleurs publié un communiqué, en octobre 2009, sur un autre effet indésirable rare résultant de l'usage des IgIV : l'hémolyse [Santé Canada, 2009]. Une définition uniforme des cas d'hémolyse associée aux IgIV a été proposée pour aider à investiguer et à signaler les cas suspects. Dans une analyse des cas d'EI effectuée par Santé Canada à l'aide de cette définition, les facteurs de risque d'hémolyse comprenaient l'appartenance des patients au groupe A ou AB et une dose totale d'IgIV élevée (≥ 2 g/kg).

Les risques de thrombose et d'hémolyse ont également fait l'objet d'une communication de la part de la Food And Drug Administration (FDA), en novembre 2012 et 2013 [FDA, 2013; 2012]. Concernant l'hémolyse, la FDA a précisé qu'une attention accrue devait être portée à ce risque potentiel chez les patients recevant des Ig, en particulier chez ceux pour qui le risque est plus élevé, à savoir les patients de groupe sanguin non O, ceux ayant un état inflammatoire sous-jacent ainsi que les patients recevant de hautes doses d'Ig. La FDA a ajouté que les signes et symptômes d'hémolyse devaient être surveillés – ils incluent fièvre, frissons et urine foncée – et qu'en cas de survenue les analyses de laboratoire appropriées devaient être effectuées. En 1998, la FDA a en outre publié une alerte à propos des précautions à prendre pour réduire le risque potentiel d'insuffisance rénale aiguë associée à l'administration d'IgIV. Des données avaient suggéré, notamment, que les produits contenant du sucrose étaient plus à risque d'entraîner ce type de complication [FDA, 1998].

2.4.5 Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec

Le rapport de l'INSPQ sur les accidents transfusionnels survenus au Québec en 2012 [INSPQ, 2015] fait état de 244 déclarations d'accidents transfusionnels attribuables possiblement, probablement ou certainement aux IgIV. Parmi ces déclarations, 228 (93,4 %) étaient relatives à des réactions transfusionnelles, et elles correspondaient à un total de 237 réactions⁷.

Les réactions les plus fréquemment rapportées ont été les réactions fébriles non hémolytiques (26,2 %), suivies des réactions allergiques mineures (19,4 %), des céphalées post-IgIV (16,9 %) et de l'intolérance aux IgIV (13,5 %). Ces réactions représentent 76 % des réactions transfusionnelles rapportées avec les IgIV en 2012.

Parmi les réactions transfusionnelles graves déclarées⁸, la plus fréquente a été la réaction hémolytique retardée (7,2 %), suivie de l'hypertension post-transfusionnelle (4,6 %), de la réaction allergique majeure (3,0 %), de la méningite aseptique (2,1 %), de la surcharge circulatoire (1,3 %) et de la réaction hémolytique immédiate (1,3 %). D'autres réactions transfusionnelles graves ont été rapportées, qui sont survenues plus rarement (< 1 %) telles qu'une neutropénie aux IgIV (2 cas), un rash eczémateux extensif post-IgIV (2 cas), un choc vagal (1 cas), une embolie pulmonaire (1 cas), une hypotension post-transfusionnelle (1 cas) et un infarctus du myocarde (1 cas).

Un cas de décès possiblement associé à l'administration d'IgIV a été déclaré en 2012. L'embolie

⁷ Une réaction transfusionnelle est définie dans le rapport de l'INSPQ [2015] comme une manifestation clinique ou biologique qui apparaît ou est objectivée pendant, immédiatement ou quelques jours ou semaines après une transfusion et qui n'est pas expliquée par la condition de santé de base du patient.

⁸ Les réactions transfusionnelles graves sont les réactions transfusionnelles qui ont le potentiel d'entraîner une hospitalisation, prolonger une hospitalisation, nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour prévenir des complications, menacer la vie du receveur, causer des séquelles majeures temporaires ou permanentes (handicap), causer une incapacité physique ou mentale temporaire ou permanente ou entraîner le décès du receveur.

pulmonaire et la surcharge circulatoire (ou volémique) ont été retenus comme des facteurs ayant contribué au décès.

L'incidence combinée des accidents transfusionnels entre 2007 et 2012 montre l'existence de deux autres réactions transfusionnelles, soit la réaction sérologique retardée, dont la fréquence des cas rapportés se situerait juste après celle des réactions hypertensives, et la dyspnée aiguë post-transfusionnelle, plus rarement rapportée.

2.4.6 Synthèse

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

Selon les résultats de trois revues systématiques du groupe Cochrane avec méta-analyse, le risque d'EI est apparu plus élevé avec les IgIV qu'avec le placebo. Cependant, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative du risque d'EI graves entre les deux groupes. Par ailleurs, le risque d'EI n'a pas été différent avec les IgIV par rapport aux échanges plasmatiques ou aux corticostéroïdes.

Il est à souligner que, dans la littérature scientifique, le terme « effet indésirable » est principalement employé pour décrire et rapporter les manifestations non souhaitées survenant avec les IgIV. En revanche, au Québec, le terme « réaction transfusionnelle » est employé, car les IgIV, produits sanguins stables, relèvent de l'hémovigilance et non de la pharmacovigilance [INSPQ, 2015].

Ainsi, les réactions transfusionnelles associées aux IgIV les plus fréquemment déclarées au système d'hémovigilance au Québec en 2012 ont été les réactions fébriles non hémolytiques, suivies des réactions allergiques mineures, des céphalées post-IgIV et de l'intolérance aux IgIV. Les réactions transfusionnelles graves déclarées au système d'hémovigilance sont conformes aux EIG rapportés dans la littérature scientifique, hormis les cas de surcharge circulatoire.

Les risques de thrombose et d'hémolyse ont fait l'objet de communications de la part de Santé Canada et de la FDA.

Bien qu'il soit difficile d'établir la fréquence de chaque type de réaction transfusionnelle⁹, deux catégories peuvent être distinguées :

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

⁹ Bien que la question de recherche ait porté sur les effets indésirables, il est apparu en cours de projet qu'au Québec le terme « réaction transfusionnelle » était privilégié.

Tableau 34. Risque d'effets indésirables liés aux IgIV par rapport au placebo, aux échanges plasmatiques ou aux corticoïdes, à partir des revues systématiques avec ou sans méta-analyse publiées par le groupe Cochrane

Auteurs, année, pays (période à l'étude)	Suivi	Nombre d'études Nombre participants (N)	Dose IgIV	Paramètres de résultat	Résultats			
					Proportion (%)		Effet (IC à 95 %) Valeur de p Hétérogénéité (I ²)*	Nature des EI rapportés avec IgIV
					IgV	Comparateur		
Comparateur : Placébo								
Eftimov <i>et al.</i> , 2013, Pays-Bas (1985-2012)	4 à 24 semaines	3 ECRA N = 308	2 g/kg sur 2 à 5 jours (3 ECRA) ± 1 g/kg aux 3 semaines pendant 24 semaines (1 ECRA)	EI	82/167 (49 %)	25/141 (18 %)	RR = 2,62 (1,81 à 3,78) p < 0,00001 I ² = 54,0 %	Céphalée, fièvre, frissons, nausées, hypertension transitoire
		3 ECRA N = 315		EIG	10/172 (6 %)	10/143 (7 %)	RR = 0,82 (0,36 à 1,87) P = 0,63 I ² = 0,0 %	Méningite aseptique
Van Schaik <i>et al.</i> , 2005, Pays-Bas (1990-2007)	4 à 8 semaines	2 ECRA N = 42	2 g/kg sur 5 jours	EI	15/21 (71 %)	1/21 (5 %)	RR = 10,33 (2,15 à 49,77) p = 0,0036 I ² = 0,0 %	Céphalée, fièvre, frissons, éruption cutanée, vision floue, hypertension transitoire, eczéma, malaise, anorexie
Comparateur : Échanges plasmatiques								
Hughes <i>et al.</i> , 2014, Royaume-Uni (1966-2013)	4 semaines	4 ECRA N = 388	2 g/kg sur 5 jours	EI	23/196 (11,7 %)	29/192 (15,1 %)	RR = 0,84 (0,54 à 1,30) p = 0,43 I ² = 0,0 %	Céphalée, fièvre, myalgie, hypotension, méningite, urticaire, eczéma Rarement : pancytopenie, alopecie, necrose tubulaire rénale, événements thromboemboliques, anaphylaxie
Comparateur : Prednisolone								
Eftimov <i>et al.</i> , 2013, Pays-Bas (1985-2012)	6 semaines	1 ECRA N = 32	2 g/kg sur 2 jours ou sur 24 h	EI	18/30 (60 %)	11/27 (41 %)	RR 1,47 (0,86, 2,53) p = 0,16 I ² = s.o.	Céphalée, fièvre, éruption cutanée, hypotension, indigestion, urticaire, psychose
		1 ECRA N = 32		EIG	1/30 (3 %)	2/27 (7 %)	RR = 0,45 (0,04 à 4,69) p = 0,50 I ² = s.o.	n.d.

Comparateur : Méthylprednisolone								
Eftimov <i>et al.</i> , 2013, Pays-Bas (1985-2012)	6 mois	1 ECRA N = 46	2 g/kg sur 5 jours, tous les mois pendant 6 mois	EI	11/24 (46 %)	14/21 (67 %)	RR = 0,66 (0,39 à 1,13) P = 0,13 I ² = s.o.	n.d.
		1 ECRA N = 45		EIG	2/24 (8 %)	0/21 (0 %)	RR = 4,4 (0,22 à 86,78) P = 0,33 I ² = s.o.	Arrêt cardiaque, décès par insuffisance respiratoire

ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; EI : effets indésirables; EIG : effets indésirables graves; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; n.d. : non disponible; IC : intervalle de confiance; RR : risque relatif; s.o. : sans objet

**I² est un indicateur de l'hétérogénéité entre les études intégrées dans la méta-analyse. Une valeur I² < 0,25 indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur > 0,5 une hétérogénéité importante [Higgins *et al.*, 2003].

2.5 Efficacité des IgSC

Au total, 10 études primaires publiées entre janvier 2005 et janvier 2017, soit 3 ECRA et 7 études quasi expérimentales avant-après ainsi qu'une méta-analyse ont été retenues dans le cadre de cette revue systématique sur l'efficacité et l'innocuité des IgSC pour le traitement d'indications neurologiques. De ce nombre, 9 des 10 études primaires ont été réalisées chez des patients répondeurs aux IgIV, et une seule a inclus des patients vierges de tout traitement d'IgIV. Les 10 études ainsi que la méta-analyse ont porté sur des patients atteints soit de PIDC, soit de neuropathie motrice multifocale. Les résultats d'efficacité clinique ont été extraits en distinguant ces deux indications.

2.5.1 Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

La preuve d'efficacité des IgSC chez des patients atteints de PIDC précédemment traités en entretien par IgIV repose sur un seul ECRA qui a comparé les IgSC à un placebo [Markvardsen *et al.*, 2013] (tableau 35). Il a été réalisé en groupes parallèles et en double insu, chez 29 patients, sur 12 semaines. Deux semaines avant la répartition aléatoire, les patients ont été traités avec leur dose habituelle d'IgIV. Ils ont ensuite reçu aléatoirement soit des IgSC, soit un placebo, administrés 2 à 3 fois par semaine. La dose hebdomadaire d'IgSC était équivalente à la dose antérieure d'IgIV rapportée en dose hebdomadaire. Les caractéristiques des patients au début de l'étude étaient similaires entre les deux groupes. Après 12 semaines de traitement, la variation moyenne de la force musculaire, évaluée par un dynamomètre isocinétique sur 4 groupes musculaires prédéfinis, et exprimée en pourcentage d'amélioration par rapport au niveau prétraitement, s'est dégradée dans le groupe placebo de $-14,4 \pm 20,3$ % alors qu'elle a augmenté de $+5,5 \pm 9,5$ % dans le groupe IgSC, la différence entre les groupes étant statistiquement significative ($p = 0,004$). Quatre des cinq paramètres de résultats secondaires, qui ont évalué la force musculaire sur l'échelle du Medical Research Council (MRC), la force de préhension, l'incapacité et la vitesse de marche, ont également été améliorés de façon statistiquement significative avec les IgSC. Il n'a pas été observé de différence significative à propos de la dextérité. Cet essai a été jugé de bonne qualité méthodologique (annexe D). Aucun ECRA comparant les IgSC aux IgIV chez des patients atteints de PIDC précédemment traités par IgIV n'a été repéré.

Un seul ECRA réalisé chez des patients atteints de PIDC et vierges de tout traitement d'IgIV a été repéré [Markvardsen *et al.*, 2017] (tableau 35). Il s'agit d'un ECRA croisé, en simple insu, qui a comparé une dose de charge d'IgIV de 2 g/kg administrée sur 5 jours à une dose correspondante d'IgSC administrée sur 5 semaines à la dose hebdomadaire de 0,4 g/kg en 2 à 3 injections. Pour cet ECRA, 20 patients ont été inclus et suivis sur 2 périodes de 10 semaines sans temps d'élimination entre les deux. Les caractéristiques des patients au début de l'étude étaient similaires entre les deux groupes, sauf pour la durée de la maladie qui était de 10 mois plus longue dans le groupe qui avait commencé l'étude avec les IgIV. Les résultats de l'analyse en intention de traitement effectuée sur 19 des 20 patients n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les IgIV et les IgSC après 10 semaines concernant la variation moyenne de la force musculaire évaluée par un dynamomètre isocinétique sur 4 groupes musculaires prédéfinis. L'analyse *per protocol* réalisée sur les 15 patients qui ont terminé l'étude a confirmé ce résultat. Plusieurs paramètres secondaires ont fait l'objet de mesures répétées au cours de l'étude, mais la comparaison entre les IgIV et les IgSC à propos de l'évolution de ces paramètres entre le début et la fin de l'étude n'a pas été rapportée par les auteurs [Markvardsen *et al.*, 2017]. Cet essai a été jugé de qualité méthodologique faible (annexe D).

Trois études quasi expérimentales avant-après le passage aux IgSC ont par ailleurs été repérées (tableau 35). Ces études ne comportaient pas de groupe témoin. La force de ce type de plan d'étude est considérée comme faible. Les résultats de ces études sont présentés ci-après par ordre de qualité méthodologique décroissant. La première, l'étude de Cocito et ses collaborateurs [2014] a été réalisée chez 66 patients atteints de PIDC, qui présentaient une réponse soutenue aux IgIV depuis 6 mois ou plus, et un effet de dissipation de la réponse entre deux injections d'IgIV (*wear-off effect*). Les patients, qui étaient traités par des doses mensuelles d'IgIV de 1 à 2 g/kg, ont reçu des doses équivalentes d'IgSC administrées en 1 à 3 injections par semaine. Après 4 mois de traitement, une amélioration statistiquement significative a été observée concernant l'incapacité mesurée par le score Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS) (de $4,1 \pm 2,8$ à $3,1 \pm 2,0$ – $p = 0,018$), tandis que la force musculaire mesurée sur l'échelle MRC n'a pas varié de façon statistiquement significative. Une amélioration statistiquement significative a par ailleurs été rapportée pour 3 des 4 sous-échelles du *Life Quality Index* relativement à la perception des patients à propos des traitements. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

La deuxième est une étude prospective de suivi [Markvardsen *et al.*, 2014] dans laquelle dix-sept patients de l'ECRA précité [Markvardsen *et al.*, 2013] ont été inclus. Après un an de traitement par IgSC, la force musculaire isocinétique a augmenté de + 7,2 % (0,7; 13,7) ($p = 0,033$), tandis que le score composite global évaluant la performance musculaire et la fonction n'a pas varié de façon statistiquement significative. Parmi les cinq paramètres de résultat secondaires étudiés, une amélioration statistiquement significative a été observée uniquement à propos de la force musculaire mesurée sur l'échelle MRC. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

La troisième, l'étude de Hadden et Marreno [2015] a porté sur 4 patients atteints de PIDC, sélectionnés, notamment, en raison des faibles doses d'IgIV utilisées (< 25 g/semaine) et du souhait des patients de passer à la voie sous-cutanée. Après un suivi allant jusqu'à 62 mois, l'incapacité et la force musculaire semblent avoir peu varié (tests non disponibles). Cette étude a été jugée de qualité méthodologique faible (annexe D).

Enfin, une méta-analyse [Racosta *et al.*, 2016] qui avait inclus 3 des études précitées [Hadden et Marreno, 2015; Cocito *et al.*, 2014; Markvardsen *et al.*, 2014] et une série de cas [Yoon *et al.*, 2015] avec un total de 88 patients atteints de PIDC n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les IgSC et les IgIV à propos de la force musculaire évaluée sur l'échelle MRC (tableau 35). Cette méta-analyse a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

Tableau 35. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgSC pour le traitement de la PIDC

Auteur, année (pays)	Type d'étude	Nombre de patients PIDC (N)	Caractéristiques participants Sexe (F/H) et âge moyen	Rapport équivalence dose IgIV : IgSc	Paramètres de résultats (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité évaluée avec AMSTAR et CASP-ECRA
						Comparateur	IgSC	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²) [‡]	
IgSC par rapport à comparateur = placebo									
Markvardsen <i>et al.</i> , 2013, (Danemark)	ECRA en groupes parallèles, double insu, IgSC versus placebo	N = 29	Patients précédemment traités en entretien par IgIV IgSC : 4F/11H 53,4 ans (± 11,9) Placebo : 4F/11H 61,4 ans (± 9,4)	1 : 1	Paramètre principal : Moyenne variation force musculaire sur dynamomètre isocinétique (% du niveau prétraitement) ± ET (12 semaines)	- 14,4 ± 20,3 %	+ 5,5 ± 9,5 %	P = 0,004	Bonne
					Paramètres secondaires : - Moyenne % amélioration score MRC [™] /placebo - Moyenne % amélioration force de préhension/placebo - Moyenne variation score ODSS ⁶ ± ET - Moyenne % amélioration 9-HPT [‡] /placebo - Moyenne % amélioration 40 MWT ^E /placebo (12 semaines)	s.o. s.o. + 0,7 ± 1,5 s.o. s.o.	+ 5,7 % + 28 % - 0,4 ± 0,7 + 21 % + 17 %	P = 0,04 P = 0,01 P = 0,04 p ≥ 0,05 p = 0,04	
IgSC par rapport à comparateur = IgIV									
Markvardsen <i>et al.</i> , 2017, (Danemark)	ECRA croisé, simple insu, IgSC versus IgIV	N = 20 (19 analysés)	Patients n'ayant reçu aucun traitement immuno-modulateur IgSC-IgIV : 1F/9H 56,7 ans (± 8,1) IgIV-IgSC : 2F/8H 52,3 ans (± 12,8)	1 : 1 (IgSC : 0,4 g/kg par semaine pendant 5 semaines; IgIV : dose unique de 2 g/kg sur 5 jours)	Paramètre principal : Moyenne variation force musculaire sur dynamomètre isocinétique (par rapport à valeur de base) ± ET (2 x 10 semaines)	+ 6,9 ± 16,8 %	+ 7,4 ± 14,5 %	p = 0,80	Faible
Racosta <i>et al.</i> , 2016, (Canada)	Méta-analyse (4 études quasi expérimentales avant-après)	N = 88	Patients traités en entretien par IgIV 55 F 59,6 ans (± 3,4)	1 : 1	Paramètre principal : Variation de la force musculaire sur score MRC (4 à 39 mois)	n.d.	n.d.	DM = 0,84 (- 0,01 à 1,69) P = n.d. I ² < 0,001 %	Moyenne

Cocito <i>et al.</i> , 2014, (Italie)	Étude quasi expérimentale avant-après le passage aux IgSC (prospective)	N = 66	Patients traités en entretien par IgIV 25F/41H 56,7 ans (± 14,9)	1 : 1	Paramètres principaux : - Moyenne score ONLS* ± ET - Moyenne score MRC** ± ET - au moment du changement (résultat IgIV) et 4 mois après (résultat IgSC)	4,1 ± 2,8 69,9 ± 10,1	3,1 ± 2,0 72,1 ± 9,0	P = 0,018 P = 0,950	Moyenne
					Paramètres secondaires : <i>Life Quality Index</i> ² : - Moyenne score sous-échelle I ± ET - Moyenne score sous-échelle II ± ET - Moyenne score sous-échelle III ± ET - Moyenne score sous-échelle IV ± ET - au moment du changement (résultat IgIV) et 4 mois après (résultat IgSC)	54,4 ± 21,1 61,8 ± 14,2 65,6 ± 24,0 34,8 ± 20,3	91,5 ± 7,5 87,7 ± 8,9 96,6 ± 4,5 59,6 ± 10,2	P = 0,016 P = 0,021 P = 0,044 P = 0,071	
Hadden et Marreno, 2015, (Royaume-Uni)	Étude quasi expérimentale avant-après le passage aux IgSC (partiellement prospective)	N = 4	Patients traités en entretien par IgIV 2F/2H 64,5 ans (51-76)	1 : 1 (dose IgSC augmentée pour 3 patients, et diminuée pour 1 patient)	Moyenne score ONLS ¹ - au moment du changement (résultat IgIV) et entre 16 et 62 mois après (résultat IgSC)	3,3 [‡]	4,0	n.d.	Faible
					Moyenne score échelle MRC ⁵ - au moment du changement (résultat IgIV) et entre 6 et 62 mois après (résultat IgSC)	69,1	69,8	n.d.	
Markvardsen <i>et al.</i> , 2014, (Danemark)	Étude quasi expérimentale avant-après le passage aux IgSC (prospective)	N = 17 ^{‡b} (1 pour 6 mois, et 16 pour 1 an)	Patients traités en entretien par IgIV 5F/12H 56 ans (36-72)	1 : 1 (dose IgSC augmentée pour 7 patients, et diminuée pour 1 patient)	Paramètres principaux : - Moyenne variation globale force musculaire isocinétique (IC 95 %) - Moyenne variation score composite incluant score MRC ^{ϕ ϕ} , force de préhension, 40-MWT ^ε et 9-HPT* (IC 95 %) (1 an)	s.o. s.o.	+ 7,2 % (+ 0,7 à +13,7) + 0,2 % (- 3,0 à +3,4)	P = 0,033 p = 0,91	Moyenne
					Paramètres secondaires : - Médiane score MRC* (intervalle) - Médiane force de préhension (kg) (intervalle) - Médiane score ODSS ^δ (intervalle) - Médiane 9-HPT* (intervalle) - Médiane 40 MWT ^ε (intervalle) - au moment du changement (résultat IgIV) et 1 an après (résultat IgSC)	87 (77 à 90) 31,5 (13,7 à 47,5) 3,1 (1,7 à 3,6) 20,5 (14,8 à 46,1) 23,3 (15,5 à 34,0)	89,0 (79,5 à 90) 32,1 (11,9 à 50,8) 2,7 (2,1 à 4,1) 19,6 (15,6 à 63,1) 23,6 (12,1 à 37,0)	P = 0,007 p ≥ 0,05 p ≥ 0,05 p ≥ 0,05 p ≥ 0,05	

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; DM : différence de moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; HPT : *Hole Peg Test*; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; IgSC : immunoglobulines sous-cutanées; MRC : Medical Research Council; MWT : *meter walk test*; n.d. : non disponible; ODSS : *Overall Disability Sum Score*; ONLS : Overall Neuropathy Limitation Scale; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; s.o. : sans objet
[‡] L'évaluation de la qualité méthodologique des études quasi expérimentales avant-après a été réalisée à partir de l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique proposé par l'Agence de la santé publique du Canada.

[‡] I² est un indicateur de l'hétérogénéité entre les études intégrées dans la méta-analyse. Une valeur I² < 0,25 indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur > 0,5 une hétérogénéité importante [Higgins *et al.*, 2003].

[‡] Dans ces études [Markvardsen *et al.*, 2017; 2013], le score MRC qui évalue la force musculaire a varié de 0 (paralysie totale) à 90 (force normale).

β Le score global de l'échelle ODSS évalue l'incapacité des jambes et des bras. Il a varié entre 0 (aucune incapacité) à 12 (incapacité maximale).

α Le 9-HPT évalue la dextérité. Son résultat est exprimé en secondes.

£ Le 40 MWT évalue la vitesse de marche. Son résultat est exprimé en secondes.

*Le score global de l'échelle ONLS évalue l'incapacité. Les auteurs n'ont pas précisé l'intervalle de variation de ce score, mais habituellement, il varie de 0 (aucune incapacité) à 12 (incapacité maximale).

**Dans cette étude [Cocito *et al.*, 2014], le score MRC a varié de 0 (paralysie totale) à 80 (force normale).

Ω Les auteurs [Cocito *et al.*, 2014] précisent que le *Life Quality Index* a été utilisé pour évaluer la perception des patients concernant les traitements. Ils indiquent en outre que la sous-échelle I concerne la perception de l'interférence du traitement dans les activités de la vie quotidienne, la sous-échelle II concerne la perception des problèmes liés à l'administration du traitement et la sous-échelle III concerne la perception des paramètres thérapeutiques. La dimension explorée par la sous-échelle IV n'est pas précisée, de même que l'amplitude de variation possible des scores de ces sous-échelles.

† Dans cette étude [Hadden et Marreno, 2015], le score ONLS a varié de 0 à 11.

¥ Moyenne établie à partir des données concernant 3 des 4 patients.

§ Dans cette étude [Hadden *et al.*, 2006], le score MRC a varié de 0 (aucune contraction) à 70 (force normale).

φ Il s'agit de patients inclus dans l'étude de Markvardsen 2013.

φ φ Dans cette étude [Markvardsen *et al.*, 2014], le score MRC a varié de 0 (paralysie totale) à 70 (force normale).

2.5.2 Neuropathie motrice multifocale

Un seul ECRA, comparant les IgSC aux IgIV, a été repéré concernant la neuropathie motrice multifocale [Harbo *et al.*, 2009] (tableau 36). Il s'agit d'un essai croisé, en simple insu, portant sur 9 patients. Ceux-ci ont été inclus à l'issue d'une phase préliminaire de sélection des répondeurs aux IgIV¹⁰. Ils ont reçu de façon aléatoire soit des IgSC, soit des IgIV, sur une durée correspondant à trois intervalles de traitement par IgIV. Les doses d'IgSC et d'IgIV étaient équivalentes. Avant de changer pour l'autre intervention, les patients ont reçu deux doses d'IgIV à l'intervalle habituel. La durée moyenne du traitement par IgSC a été de 84 jours (36-112), et le temps moyen entre l'évaluation initiale et l'évaluation finale a été de 105 jours (45-140). Les résultats concernant l'évolution moyenne de la force musculaire dynamométrique (paramètre de résultat principal) n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les IgSC et les IgIV. Parmi les paramètres de résultat secondaires étudiés, une amélioration statistiquement significative en faveur des IgSC a été observée à propos de la force musculaire, évaluée par l'échelle MRC. Il n'y a pas eu de différence significative quant aux autres paramètres secondaires, et en particulier la qualité de vie mesurée par le *Short Form-36* (SF-36). Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

Aucun ECRA comparant les IgSC à un placebo n'a été repéré à propos de patients atteints de neuropathie motrice multifocale. Six études quasi expérimentales avant-après le passage aux IgSC ont par ailleurs été repérées (tableau 35). Ces études ne comportaient pas de groupe témoin. Comme pour la PIDC, leurs résultats sont présentés ci-après par ordre de qualité méthodologique décroissant.

L'étude de Cocito et ses collaborateurs précitée [2014] incluait 21 patients atteints de neuropathie motrice multifocale, dans les mêmes conditions que l'étude sur la PIDC. Après quatre mois de traitement par IgSC, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le score ONLS ou le score MRC par rapport au début du traitement. Une amélioration statistiquement significative a par ailleurs été rapportée pour une seule des quatre sous-échelles du *Life Quality Index* relativement à la perception des patients concernant les traitements. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

Cinq patients de l'ECRA susmentionné d'Harbo et ses collaborateurs [2009], qui, à l'issue de l'étude, ont préféré poursuivre le traitement avec les IgSC plutôt qu'avec les IgIV, et un patient dont le diagnostic était récent ont été inclus dans une étude de suivi à deux ans [Harbo *et al.*, 2010]. Pour 4 de ces patients, le traitement a nécessité des augmentations de doses d'IgSC allant de 14 à 25 %. En moyenne, la force musculaire et le déficit neurologique n'ont pas évolué de façon significative entre le début et la fin du suivi. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

Dans l'étude d'Eftimov et ses collaborateurs [2009], 10 patients atteints de neuropathie motrice multifocale ont été suivis 6 mois après le début de l'administration des IgSC. Les 5 premiers patients ont été traités à une dose mensuelle d'IgSC correspondant à 50 % de leur dose mensuelle d'IgIV. Un de ces patients a quitté l'étude en raison d'effets indésirables. Les 4 autres patients ont présenté une détérioration de la force musculaire 4 semaines après le début des IgSC. La dose d'IgSC a été doublée et une dose de charge d'IgIV de 1 g/kg a été administrée. La force musculaire a augmenté provisoirement, et elle s'est détériorée de nouveau. Les quatre

¹⁰ Seuls les patients dont la force musculaire avait diminué de 10 % ou plus après l'interruption du traitement habituel par IgIV pendant un maximum de 10 semaines ont été inclus dans l'étude. Afin de regagner la force musculaire perdue, ces patients ont reçu 2 doses d'IgIV à l'intervalle habituel avant de commencer les IgSC.

patients ont repris leur traitement antérieur par IgIV. Le protocole de l'étude a été modifié, et les 5 patients ultérieurs ont reçu des doses mensuelles d'IgSC correspondant à 100 % de leur dose mensuelle d'IgIV. Les doses moyennes d'IgIV qu'ils recevaient étaient par ailleurs plus faibles que celles reçues par les 5 premiers patients (0,46 g/kg/mois versus 0,84 g/kg/mois). Pour ces 5 patients, il n'y a pas eu d'évolution significative de la force musculaire évaluée sur l'échelle MRC après 6 mois de traitement par IgSC. Par ailleurs, sur les 7 paramètres secondaires d'efficacité étudiés, seule la dextérité, évaluée avec le *nine-hole peg test* (9-HPT), a été améliorée de façon statistiquement significative. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

Dans l'étude de Misbah [2011], 8 patients ont été traités pendant 16 semaines par des doses d'IgSC équivalentes à celles d'IgIV administrées antérieurement, après une période de sevrage en IgIV de 8 semaines. La dose hebdomadaire d'IgSC a été augmentée graduellement jusqu'à atteindre, en semaine 3, 100 % de la dose visée. La force musculaire, évaluée sur l'échelle MRC, ne semble pas avoir varié de façon significative entre le début et la fin du traitement, de même que la fonction motrice et l'incapacité (tests non disponibles). Chez deux patients, une augmentation de 25 % de la dose d'IgSC est devenue nécessaire au cours de l'étude. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

L'étude de Katzberg [2016] a inclus 15 patients. De ce nombre, 6 ont reçu des doses hebdomadaires d'IgSC calculées selon un facteur d'ajustement de 1,53 par rapport aux doses d'IgIV (rapport 1 : 1,53), car celles-ci étaient inférieures à 2 g/kg/mois. Neuf patients ont reçu des doses d'IgSC équivalentes aux doses d'IgIV, donc sans facteur d'ajustement (rapport 1 : 1), car leur dose d'IgIV était de 2 g/kg/mois. Dans les deux cas, la dose hebdomadaire d'IgSC a été augmentée graduellement, comme dans l'étude de Misbah et ses collaborateurs [2011]. Les résultats de cette étude n'ont pas été présentés de façon détaillée dans l'article. Les auteurs rapportent néanmoins que 11 des 15 patients ont terminé le traitement de 6 mois par IgSC en maintenant leur force musculaire. Trois patients traités selon le rapport 1 : 1 ont été exclus en raison d'une détérioration de leur force observée selon plusieurs paramètres. Un autre patient a dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables locaux et systémiques. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique faible (annexe D).

L'étude de Hadden et Marreno [2015], a porté sur quatre patients atteints de neuropathie motrice multifocale, sélectionnés dans les mêmes conditions que pour la PIDC. La force musculaire mesurée sur l'échelle MRC est passée en moyenne de 65,4 à 67,3 après un suivi de 11 à 49 mois (test non disponible). Les résultats portant sur l'incapacité n'ont considéré qu'un seul patient dont le score ONLS Fest resté stable après 26 mois. Cette étude a été jugée de qualité méthodologique faible (annexe D).

Enfin, une méta-analyse [Racosta *et al.*, 2016] qui avait inclus 5 des études précitées [Hadden et Marreno, 2015; Cocito *et al.*, 2014; Misbah *et al.*, 2011; Eftimov *et al.*, 2009; Harbo *et al.*, 2009] avec un total de 48 patients atteints de neuropathie motrice multifocale n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les IgSC et les IgIV à propos de la force musculaire évaluée sur l'échelle MRC (tableau 36). Cette méta-analyse a été jugée de qualité méthodologique moyenne (annexe D).

Tableau 36. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgSC pour le traitement de la neuropathie motrice multifocale

Auteur, année (pays)	Type d'étude	Nombre de patients NMM (N)	Caractéristiques participants Sexe (F/H) et âge moyen	Rapport équivalence dose mensuelle IgIV : IgSc	Paramètres de résultat (échelle et temps de mesure)	Résultats			Qualité ¹ évaluée avec AMSTAR et CASP-ECRA
						IgIV	IgSC	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²) [†]	
Harbo <i>et al.</i> , 2009, (Danemark)	ECRA croisé, simple insu, IgSC versus IgIV	N = 9	Patients traités en entretien par IgIV 5F/4H 49,2 ans (28-63)	1 : 1	Paramètre principal : Moyenne variation, en %, du score combiné de force dynamométrique (IC 95 %) 105 jours (45-140)	+ 4,3 % (- 1,3 %; +10,0 %)	+ 3,6 % (- 3,6 %; + 10,9 %)	p = 0,86	Moyenne
					Paramètres secondaires : - Médiane variation score MRC [‡] (intervalle) - Moyenne variation 9-HPT [®] ± ET - Moyenne variation 10-MWT [®] ± ET - Moyenne score composante physique du SF-36* (IC 95 %) - Moyenne score composante mentale du SF-36* (IC 95 %) 105 jours (45-140)	+ 1,5 (- 3 à + 11) - 2,0 ± 7 0,0 ± 0,3 48,9 (45,9 à 51,9) 58,4 (55,9 à 60,9)	+ 3,5 (- 1 à + 8) - 4,1 ± 5 - 0,1 ± 0,4 50,1 (46,8 à 53,4) 57,6 (54,4 à 60,8)	p < 0,05 p ≥ 0,05 p ≥ 0,05 p ≥ 0,05	
Cocito <i>et al.</i> , 2014, (Italie)	Étude quasi expérimentale avant-après le passage aux IgSC (prospective)	N = 21	Patients traités en entretien par IgIV 7F/14H 57,0 ans (± 14,6)	1 : 1	Paramètres principaux : - Moyenne score ONLS [§] ± ET - Moyenne score MRC* ± ET au moment du changement (résultat IgIV) et 4 mois après (résultat IgSC)	3,2 ± 1,6 73,3 ± 7,3	3,3 ± 1,4 73,5 ± 6,9	p = 0,841 p = 0,342	Moyenne
					Paramètres secondaires : <i>Life Quality Index</i> [¶] : - Moyenne score sous-échelle I ± ET - Moyenne score sous-échelle II ± ET - Moyenne score sous-échelle III ± ET - Moyenne score sous-échelle IV ± ET au moment du changement (résultat IgIV) et 4 mois après (résultat IgSC)	75,9 ± 9,2 77,7 ± 3,1 80,2 ± 7,9 50,0 ± 12,4	87,6 ± 16,3 87,5 ± 10,1 96,8 ± 5,5 68,2 ± 3,8	p = 0,338 p = 0,183 p = 0,041 p = 0,071	
Eftimov <i>et al.</i> , 2009, (Pays-Bas)	Étude quasi expérimentale avant-après le passage aux IgSC (prospective)	N = 10 (2 groupes de 5)	Patients traités en entretien par IgIV 3F/7H	- Groupe 1 1 : 0,5 puis 1 : 1 avec dose IgIV, puis retour aux IgIV seules	Paramètre principal : Moyenne score MRC [§] ± ET au moment du changement (résultat IgIV) et 6 mois après (résultat IgSC)	Groupe 1 : 91,1 ± 3,3 Groupe 2 : 89,5 ± 5,9	Groupe 1 : 84,3 ± 5,8 Groupe 2 : 88 ± 10,1	p = 0,07 p = 1,0	Moyenne

			57 ans (41-69)	- Groupe 2 1 : 1	Paramètres secondaires : - Moyenne 9-HPT ± ET au moment du changement (résultat IgIV) et 6 mois après (résultat IgSC) - Force de préhension, scores d'incapacité INCAT et ALDS, SF-36, <i>Life Quality index</i> au moment du changement (résultat IgIV) et 6 mois après (résultat IgSC)	Groupe 1 : 57 ± 19,0 Groupe 2 : 70 ± 32,3 Cf. article original pour résultats détaillés	Groupe 1 : 74 ± 23,9 Groupe 2 : 59 ± 19,7 Cf. article original pour résultats détaillés	p = 0,07 p = 0,04 Non significatifs (p ≥ 0,05)	
Hadden et Marreno, 2015, (Royaume-Uni)	Étude quasi expérimentale avant-après le passage aux IgSC (partiellement prospective)	N = 4	Patients traités en entretien par IgIV 1F/3H 50,3 ans (31-63)	1 : 1 (Augmentation de la dose IgSC nécessaire pour 1 patient et diminution pour 1 patient. Dose pour 2 patients demeure en dedans de 10 % de la dose initiale)	Moyenne score ONLS (26 mois ^{##}) Moyenne score MRC [×] (11-49 mois)	2,5 [#] 65,4	2,0 ^{##} 67,3 ^{××}	n.d. n.d.	Faible
Harbo et al., 2010, (Danemark)	Étude quasi expérimentale avant-après le passage aux IgSC (prospective)	N = 6 ^a	Patients traités en entretien par IgIV 4F/2H 55 ans (40-64)	1 : 1 (Augmentation dose IgSC nécessaire pour 4 patients)	Moyenne force musculaire isocinétique au moment du changement (résultat IgIV) et 2 ans après (résultat IgSC) Moyenne score NIS [§] ± ET au moment du changement (résultat IgIV) et 2 ans après (résultat IgSC)	n.d. 32,0 ± 16	n.d. - augmentation de 3,7 % (- 8,8 à 14,5) 30,5 ± 16	p = 0,36 p = 0,75	Moyenne
Katzberg et al., 2016, (Canada)	Étude quasi expérimentale avant-après le passage aux IgSC (prospective)	N = 15	Patients traités en entretien par IgIV 4F/11H 52,2 ans (31-82)	-Si dose mensuelle IgIV < 2 g/kg : 1 : 1 (N = 6) (Ajout IgIV en secours pour 3 patients) -Si dose mensuelle IgIV = 2 g/kg : 1 : 1,53 (N = 9) (Augmentation dose IgSC nécessaire pour 1 patient)	Score MRC, force de préhension bilatérale, score MGULND [£] pour membres supérieurs, score HUI-QOL [£] – au moment du changement (résultat IgIV) et 6 mois après (résultat IgSC)	n.d	n.d.	p ≥ 0,05 (N = 11/15 [§])	Faible
Misbah et al., 2011, (Suisse,	Étude quasi expérimentale avant-après le passage aux IgSC	N = 8	Patients traités en entretien par IgIV 4F/4H	1 : 1 (Augmentation dose IgSC nécessaire pour 2 patients)	Paramètre principal : Moyenne variation score MRC (IC95 % [£]) (6 mois)	s.o.	+ 0,4 (- 4,50 à +5,00)	n.d.	Moyenne

Italie, Allemagne)	(prospective)		57,3 ans (42-66)		Paramètres secondaires : - Moyenne variation fonction motrice - Moyenne variation score de Guy ^e - Moyenne variation scores qualité de vie (6 mois)	s.o. s.o. n.d.	+ 0,4 (- 1,50 à + 0,75) + 0,1 (- 1,00 à 0,00) n.d.	n.d. n.d. n.d.	
Racosta <i>et al.</i> , 2016, (Canada)	Méta-analyse (1 ECRA et 4 études quasi expérimentales avant-après)	N = 48 (4 études)	Patients traités en entretien par IglV 46 % F (± 7) 56,7 ans (± 3,7)	1 : 1	Paramètre principal : Variation de la force musculaire sur score MRC (4 à 24,9 mois)	n.d.	n.d.	DM = 0,65 (- 0,31 à 1,61) P = n.d. I ² < 0,001 %	Moyenne

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; ALDS : *AMC Linear Disability Scale*; CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; DM : différence de moyenne; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ET : écart-type; HPT : *hole peg test*; HUI-QOL : *Health Utility Index-Quality of Life*; IC : intervalle de confiance; IglV : immunoglobulines intraveineuses; IgSC : immunoglobulines sous-cutanées; INCAT : *Inflammatory Neuropathy Causes and Treatment*; MRC : Medical Research Council; n.d. non disponible; MWT : *meter walking test*; MGULND : *Modified Guy's Upper Limb Neurological Disability*; NIS : *Neurological Impairment Scale*; N.S. : non significatif; ONLS : *Overall Neuropathy Limitation Scale*; SF : *Short Form*; s.o. sans objet

‡ L'évaluation de la qualité méthodologique des études quasi expérimentales avant-après a été réalisée à partir de l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique proposé par l'Agence de la santé publique du Canada.

‡ I² est un indicateur de l'hétérogénéité entre les études intégrées dans la méta-analyse. Une valeur I² < 0,25 indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur > 0,5 une hétérogénéité importante [Higgins *et al.*, 2003]

‡ Dans cette étude, le score MRC a varié de 0 (paralysie totale) à 170 (force normale).

ω Le score global de l'échelle ONLS évalue l'incapacité. Les auteurs ne précisent pas l'intervalle de variation de ce score, mais habituellement, il varie de 0 (aucune incapacité) à 12 (incapacité maximale).

∞ Le 10-MWT et le 9-HPT évaluent respectivement la vitesse de marche et la dextérité. Leur résultat est exprimé en secondes.

♣ Le SF-36 est un questionnaire mesurant la qualité de vie dans huit domaines. Les auteurs ne précisent pas comment interpréter les résultats des scores des composantes physiques et mentales de ce questionnaire mais, habituellement, un score de 0 % indique le résultat le plus faible et un score de 100 % correspond au meilleur résultat.

Ω Les auteurs [Cocito *et al.*, 2014] précisent que le *Life Quality Index* a été utilisé pour évaluer la perception des patients concernant les traitements. Ils indiquent en outre que la sous-échelle I concerne la perception de l'interférence du traitement dans les activités de la vie quotidienne, la sous-échelle II concerne la perception des problèmes liés à l'administration du traitement, et la sous-échelle III concerne la perception des paramètres thérapeutiques. La dimension explorée par la sous-échelle IV n'est pas précisée, de même que l'amplitude de variation possible des scores de ces sous-échelles.

* Dans cette étude [Cocito *et al.*, 2014], le score MRC a varié de 0 (paralysie totale) à 80 (force normale).

§ Dans cette étude [Eftimov *et al.*, 2009], le score MRC a varié de 0 (paralysie totale) à 100 (force normale).

Moyenne établie à partir des données concernant 2 des 4 patients.

Donnée concernant un seul patient.

¥ Dans cette étude [Hadden et Marreno, 2015], le score MRC a varié de 0 (paralysie totale) à 70 (force normale).

¥¥ Moyenne établie à partir des données concernant 3 des 4 patients.

α Cinq patients de cette étude [Harbo *et al.*, 2010] étaient aussi inclus dans l'étude de Harbo 2009 [2009].

β Le score de l'échelle NIS évalue la déficience neurologique. Il varie de 0 (normal) à 240 (déficience sévère).

£ Le score de l'échelle MGULND évalue le niveau d'incapacité des membres supérieurs, et le HUI-QOL évalue l'état de santé.

φ Quatre patients n'ont pas été pris en considération pour l'évaluation finale : trois patients ont quitté l'étude en raison d'une dégradation observée sur plusieurs paramètres, et un patient n'a pas terminé l'étude en raison d'effets indésirables.

€ Dans cette étude [Misbah *et al.*, 2011], le score MRC a varié de 0 (paralysie totale) à 200 (force normale).

° L'échelle MGULND a été utilisée pour évaluer l'incapacité.

2.5.3 Synthèse des données d'efficacité des IgSC

L'usage sous-cutané des Ig est homologué par Santé Canada uniquement pour le traitement de déficits immunitaires chez des patients dont l'état requiert un traitement de substitution par Ig. Aucune indication n'est actuellement autorisée en neurologie pour la voie d'administration sous-cutanée.

La preuve reconnue concernant l'efficacité des IgSC pour le traitement d'indications en neurologie porte uniquement sur les indications de la PIDC et de la neuropathie motrice multifocale. Pour la PIDC, cette preuve repose essentiellement sur un ECRA [Markvardsen *et al.*, 2013] de bonne qualité méthodologique qui a comparé les IgSC à un placebo pendant 3 mois chez 29 patients préalablement traités en entretien par IgIV. Cet essai a montré que les IgSC administrées selon des doses équivalentes à celles du traitement antérieur par IgIV étaient plus efficaces qu'un placebo relativement à la variation de la force musculaire isocinétique. Par ailleurs, dans un ECRA réalisé chez des 20 patients vierges de tout traitement d'IgIV [Markvardsen *et al.*, 2017], il n'a pas été observé de différence significative de la variation de la force musculaire isocinétique mesurée après 10 semaines entre les IgSC administrées en doses répétées sur 5 semaines et une dose totale d'IgIV équivalente administrée sur 5 jours. Cet essai à court terme a cependant été jugé de faible qualité méthodologique. Aucun ECRA n'a été repéré sur le sujet concernant une étude dépassant 3 mois. Notons toutefois qu'un essai comparant les IgSC au placebo en traitement d'entretien de la PIDC sur 6 mois est en cours [Van Schaik *et al.*, 2016]. Dans les deux principales études quasi expérimentales avant-après le passage aux IgSC [Cocito *et al.*, 2014; Markvardsen *et al.*, 2014], de qualité méthodologique moyenne, les paramètres cliniques mesurés, après 4 mois ou 1 an de traitement selon l'étude, ont en moyenne été stables ou améliorés par rapport au moment du changement de voie d'administration. Des ajustements du dosage ont été nécessaires pour certains patients.

Pour la neuropathie motrice multifocale, la preuve d'efficacité repose sur un ECRA [Harbo *et al.*, 2009] de qualité méthodologique moyenne, qui a comparé les IgIV aux IgSC chez 9 patients traités pendant moins de 3 mois en moyenne. Dans cet essai, la variation de la force musculaire n'a pas été statistiquement différente entre les IgSC et les IgIV, administrées selon des doses équivalentes. Aucun ECRA n'est disponible concernant une durée de traitement plus longue même chez des patients vierges de tout traitement d'IgIV dans cette indication. La plus grande des études quasi expérimentales avant-après le passage aux IgSC [Cocito *et al.*, 2014], de qualité méthodologique moyenne, a porté sur 21 patients. Les paramètres cliniques mesurés après 4 mois ont en moyenne été stables par rapport au moment du changement de voie d'administration. Les autres études relatives au changement de traitement IgIV vers IgSC, dont la qualité méthodologique est moyenne ou faible, montrent des résultats difficilement généralisables en raison, notamment, de faibles effectifs ou de la nécessité d'ajuster les doses en cours d'étude à cause d'une aggravation de la faiblesse musculaire ou de l'incapacité.

Les résultats d'une méta-analyse [Racosta *et al.*, 2016] qui a inclus la plupart des études précitées avec un total de 88 patients atteints de PIDC et de 48 patients atteints de neuropathie motrice multifocale préalablement traités par IgIV n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les IgSC et les IgIV concernant la force musculaire évaluée sur l'échelle MRC.

Le choix du facteur d'ajustement de dose IgIV / IgSC semble particulièrement important pour le maintien de la réponse clinique. L'étude d'Eftimov et ses collaborateurs [2009] suggère que les patients devraient recevoir une dose d'IgSC au moins équivalente à celle d'IgIV et que les

patients dont l'état requiert des doses importantes d'IgIV ne devraient probablement pas être candidats au traitement par IgSC.

2.6 Effets indésirables des IgSC

Dans l'ECRA qui a comparé les IgSC au placebo pour le traitement de patients atteints de PIDC prétraités par IgIV [Markvardsen *et al.*, 2013], après 3 mois, 42,3 % des patients traités par IgSC ont présenté un ou plusieurs EI, contre 13,3 % des patients sous placebo (tableau 37). Il s'agissait d'EI locaux dans les deux groupes. Dans l'ECRA qui a comparé les IgSC aux IgIV pour le traitement de patients atteints de neuropathie motrice multifocale prétraités par IgIV [Harbo *et al.*, 2009], après près de 3 mois, en moyenne 66,7 % des patients traités par IgSC ont présenté un ou plusieurs EI, contre 33,3 % des patients traités par IgIV. Ces EI étaient d'intensité légère, sauf pour 2 EI d'intensité modérée qui ont requis une intervention : 1 cas d'œdème et d'érythème prolongés dans le groupe IgSC et 1 infection de la chambre d'injection intraveineuse implantable (*port-a-cath*) dans le groupe IgIV. Aucun EI systémique n'a été observé avec les IgSC, à la différence du groupe traité par IgIV. Dans l'ECRA qui a comparé les IgSC administrées en doses répétées sur 5 semaines aux IgIV administrées en dose de charge unique sur 5 jours chez des patients atteints de PIDC qui n'avaient jamais reçu d'IgIV [Markvardsen *et al.*, 2017], il a été rapporté plus de 2 fois plus d'EI avec les IgIV qu'avec les IgSC. Des effets locaux et systémiques (nausées) ont été rapportés avec les IgSC, mais aucun effet indésirable grave n'a été signalé contrairement au groupe IgIV (1 cas d'anémie hémolytique sévère).

Dans les études quasi expérimentales avant-après, les EI observés avec les IgSC, pour la PIDC ou la neuropathie motrice multifocale, ont été majoritairement locaux et transitoires (tableau 38). Il s'agissait principalement d'érythème, de gonflements, de douleur, de sensibilité au point d'injection et d'indurations cutanées. Les principaux effets systémiques observés ont été de type éruption, palpitations, malaise et élévation de la pression sanguine. Selon les études, dont le recul varie de 4 à 33 mois en moyenne, ces effets locaux ou systémiques ont concerné entre 50 % et 100 % des patients.

Une méta-analyse rapporte une réduction du risque d'EI systémiques ou modérés avec les IgSC par rapport au IgIV [Racosta *et al.*, 2016] (tableau 39).

Aucun effet indésirable grave n'a été observé avec les IgSC dans les dix études primaires retenues. Le pourcentage de patients qui ont abandonné l'étude en raison d'EI a été nul (7 études) ou faible, c.-à-d. $\leq 10\%$ (2 études). Rappelons qu'un risque de thrombose a été mis en évidence avec les Ig, qui peut survenir quelles que soient la voie d'administration (SC, IV ou intramusculaire), les doses utilisées ou les indications de traitement [Santé Canada, 2014b; FDA, 2013].

Tableau 37. Synthèse des résultats des ECRA sur l'innocuité des IgSC pour le traitement de la PIDC ou de la neuropathie motrice multifocale

Auteur, année, (pays)	Intervention	Nombre patients (N)	Durée du suivi	EI non graves			EI graves			% arrêts étude liés aux EI
				% patients avec EI non graves	N total	Type (% par rapport au N total)	% patients avec EI grave	N total	Type (% par rapport au N total)	
Harbo <i>et al.</i> , 2009, (Danemark)	IgSC	N = 9*	Équivalent de 3 intervalles de traitement par IgIV	66,7 % (6/9)	10	- érythème (40 %) - sensibilité au point d'injection (30 %) - prurit (20 %) - érythème et œdème prolongés requérant une intervention (10 %)	0 %	0	s.o.	0 %
	IgIV	N = 9*	Équivalent de 3 intervalles de traitement par IgIV	33,3 % (3/9)	3	- phlébite (33,3 %) - éruption (33,3 %) - infection sur <i>port-a-cath</i> requérant une intervention (33,3 %)	0 %	0	s.o.	0 %
Markvardsen <i>et al.</i> , 2017, (Danemark)	IgSC	N = 20* (19 analysés)	10 semaines	n.d.	5	- réaction cutanée au point d'injection (60 %) - nausées (40 %)	0 %	0	s.o.	0 %
	IgIV	N = 20* (19 analysés)	10 semaines	n.d.	12	- céphalée (50 %) - anémie hémolytique légère (16,7 %) - fièvre, frissons, nausées (16,7 %) - réaction cutanée (16,7 %)	5 % (1/20)	1	Anémie hémolytique sévère rémittente (100 %)	0 %
Markvardsen <i>et al.</i> , 2013, (Danemark)	IgSC	N = 14	3 mois	42,9 % (6/14)	9	- érythème (66,7 %) - éruption (22,2 %) - prurit (11,1 %)	0 %	0	s.o.	0 %
	Placébo	N = 15	3 mois	13,3 % (2/15)	2	- érythème (100 %)	0 %	0	s.o.	0 %

ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; EI : effets indésirables; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; IgSC : immunoglobulines sous-cutanées; n.d. : non disponible; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; s.o. : sans objet

* Il s'agit d'un ECRA de type croisé, donc les patients traités par IgSC sont les mêmes que ceux traités par IgIV.

Tableau 38. Synthèse des résultats des études quasi expérimentales avant-après sur l'innocuité des IgSC pour le traitement de la PIDC ou de la neuropathie motrice multifocale

Auteur, année (pays)	Nombre de patients (N)	Durée suivie	EI non graves			EI graves			% arrêts étude liés aux EI	
			% patients avec EI non graves	N total	Type (% par rapport au N total)	% patients avec EI grave	N total	Type (% par rapport au N total)		
Cocito <i>et al.</i> , 2014, (Italie)	N = 87	4 mois	n.d.	n.d.	Locaux : érythème [†] (n.d.)		0 %	0	s.o.	0 %
Eftimov <i>et al.</i> , 2009, (Pays-Bas)	N = 10	6 mois	100 % (10/10)	83	Locaux (89,2 %) : gonflement (36,1 %), érythème (25,3 %), induration cutanée (15,7 %), douleur (12,0 %)	Systémiques (10,8 %) : éruption (3,6 %), palpitations (2,4 %), malaise (2,4 %), fièvre (1,2 %), autres (1,2 %)	0 %	0	s.o.	10 % (1/10)
Hadden et Marreno, 2015, (Royaume-Uni)	N = 8	33 mois	62,5 % (5/8)		Locaux (n.d.) : sensibilité au point d'injection (n.d.)	Systémiques (n.d.) : fatigue (n.d.), malaise (n.d.), éruption (n.d.), nausées (n.d.), perniose (n.d.)	0 %	0	s.o.	0 %
Harbo <i>et al.</i> , 2010, (Danemark)	N = 6	24 mois	100 % (6/6)	n.d.	Locaux : gonflement (n.d.), prurit (n.d.), sensibilité au point d'injection (n.d.)		0 %	0	s.o.	0 %
Katzberg, 2016, (Canada)	N = 15	6 mois	n.d.	325	Locaux (74,2 %) : gonflement (26,8 %), érythème (15,7 %), douleur (14,2 %), induration cutanée (8,6 %), ecchymose (8,3 %), prurit (0,6 %)	Systémiques (25,8 %) : malaise (13,8 %), élévation pression sanguine (8,6 %), céphalée (1,8 %), palpitations (0,6 %), fièvre (0,3 %), autres (0,6 %)	0 %	0	s.o.	6,7 % (1/15)
Markvardsen <i>et al.</i> , 2014, (Danemark)	N = 17	12 mois	n.d.	n.d.	Locaux : gonflement (n.d.), éruption (n.d.), érythème (n.d.)		0 %	0	s.o.	0 %
Misbah <i>et al.</i> , 2011, (Suisse, Italie, Allemagne)	N = 8	6 mois	50 % (4/8)	18	Locaux (66,7 %) : œdème (22,2 %), prurit (22,2 %), réaction cutanée (22,2 %)	Systémiques [§] (33,3 %) : asthénie (5,6 %), érythème (5,6 %), hémicrânie (5,6 %), orchite (5,6 %),	0 %	0	s.o.	0 %

						grippe (5,6 %), hématome spontanée (5,6 %)				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

EI : effets indésirables; IgSC : immunoglobulines sous-cutanées; n.d. : non disponible; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; s.o. : sans objet

φ Les auteurs [Cocito *et al.*, 2014] précisent que les réactions cutanées locales transitoires (érythème) ont été fréquentes et qu'il y a eu un seul EI local qualifié de « significatif ». Il s'agit d'un érythème cutané douloureux associé à un prurit qui a entraîné provisoirement le retour aux IgIV.

§ EI jugés non associés au traitement.

Tableau 39. Synthèse des résultats d'une méta-analyse sur l'innocuité des IgSC pour le traitement de la PIDC ou de la neuropathie motrice multifocale, par rapport à celle des IgIV

Auteur, année (pays)	Type d'étude	Nombre de patients (N)	Durée du suivi	Paramètres de résultats	Résultats		
					IgIV	IgSC	Effet (IC 95 %) valeur de p Hétérogénéité (I ²)‡
Racosta <i>et al.</i> , 2016, (Canada)	Méta-analyse (4 études : 1 ECRA, 3 études quasi expérimentales avant-après, 1 série de cas)	N = 117	4 à 39 mois	Risque d'effets indésirables modérés et/ou systémiques	n.d.	n.d.	RR = 0,28 (0,11 à 0,76) p = n.d. I ² = 27 %

ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; IgSC : immunoglobulines sous-cutanées; n.d. : non disponible; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; RR : risque relatif

‡ I² est un indicateur de l'hétérogénéité entre les études intégrées dans la méta-analyse. Une valeur I² < 0,25 indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur > 0,5 une hétérogénéité importante [Higgins *et al.*, 2003].

2.7 Modalités d'usage des IgIV

L'information relative aux modalités d'usage des IgIV est issue des 3 GPC de bonne qualité méthodologique et des monographies des préparations d'IgIV homologuées pour une indication neurologique [Grifols Canada, 2016a; Grifols Canada, 2016b; Corporation Baxalta Canada, 2015; CSL Behring Canada, 2015]. Les 3 GPC retenus proviennent du Canada [Feasby *et al.*, 2007], du Royaume-Uni [DoH, 2012] et de l'Australie [NBA, 2012].

2.7.1 Recommandations sur l'usage des IgIV

L'information contenue dans les 3 GPC retenus pour chacune des 25 indications à l'étude a été classifiée 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 3 GPC tient compte de ces 6 catégories.

L'usage des IgIV :

- est recommandé ou en envisageable en option de traitement par les 3 GPC pour 8 indications, soit dermatomyosite, myasthénie grave (exacerbation ou crise), neuropathie motrice multifocale, polymyosite, PIDC, syndrome de Guillain-Barré, syndrome de la personne raide et syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.
- est recommandé ou envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle par 2 des 3 GPC pour 4 indications, soit encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), encéphalite de Rasmussen, syndrome opsomyoclonique et troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)¹¹.
- est envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle par 1 seul des 3 GPC pour 2 indications, soit pour certaines formes d'encéphalite auto-immune et de neuropathie paranéoplasique¹².
- est non recommandé ou non examiné ou il y a absence de recommandation pour 8 indications, soit adrénoleucodystrophie, maladie d'Alzheimer, polyneuropathie des soins intensifs, sclérose en plaques progressive primaire, sclérose en plaques progressive secondaire, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées (POEMS) et trouble du spectre de l'autisme.
- fait l'objet de recommandations divergentes pour 6 indications, soit amyotrophie diabétique, myasthénie grave chronique, myosite à corps d'inclusion, neuromyélite optique, neuropathie paraprotéïnémique IgM et sclérose en plaques rémittente¹³.

Les recommandations figurant dans les 3 GPC pour chacune des 25 indications retenues sont présentées au tableau 40.

¹¹ Il s'agit des indications pour lesquelles l'usage des IgIV est recommandé, envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle par 2 des 3 GPC, et indication non examinée ou absence de recommandations dans le troisième GPC.

¹² Il s'agit des indications pour lesquelles l'usage des IgIV est envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle dans 1 seul GPC, et dans les 2 autres, indication non examinée ou absence de recommandations.

¹³ Il s'agit des indications pour lesquelles l'usage des IgIV correspond à de possibles combinaisons parmi les 3 GPC entre : usage recommandé, usage envisageable en option de traitement, usage en situation exceptionnelle, usage non recommandé, indication non examinée et absence de recommandations.

Tableau 40. Recommandations des GPC sur l'usage des IgIV en neurologie pour les 25 indications retenues

Indication	Recommandations des GPC 1- Canada (Feasby 2007), 2- Royaume-Uni (Department of Health 2012), 3- Australie (National Blood Authority 2012)	Niveau de preuve Force de la recommandation ¹
Adrénoleucodystrophie	Non recommandé 1- Non recommandé 2- Non recommandé 3- Non recommandé	2b / n.d. n.d. 4b / n.d.
Amyotrophie diabétique	Recommandations divergentes et hétérogénéité des libellés de l'indication dans les GPC 1- Non recommandé pour neuropathie diabétique, mononeuropathie, neuropathie proximale d'un membre inférieur 2- Absence de recommandation pour neuropathie diabétique auto-immune proximale 3- Situation exceptionnelle pour amyotrophie diabétique (neuropathie diabétique proximale ou radiculoplexoneuropathie diabétique lombo-sacrée), chez les patients présentant une douleur réfractaire ou une faiblesse musculaire progressive et chez lesquels les stéroïdes sont inefficaces ou contre-indiqués	4a / n.d. insuffisant 4a / n.d.
Dermatomyosite	Recommandé par les 3 GPC 1- Option de traitement, en association avec les autres traitements immunosuppresseurs, pour les patients qui n'ont pas répondu de façon adéquate. Recommandé, en association, en tant qu'agent d'épargne des stéroïdes. Non recommandé en monothérapie. Les IgIV peuvent être considérées conjointement avec d'autres agents pour le traitement de la dermatomyosite sévère menaçant le pronostic vital 2- Recommandé pour les patients avec faiblesse musculaire importante ou dysphagie et échec des corticostéroïdes et autres agents immunosuppresseurs 3- Recommandé pour les patients avec faiblesse musculaire importante, qui ne répondent pas aux corticostéroïdes et autres traitements immunosuppresseurs	1b / n.d. consensus d'experts IIb / B 2a
Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)	Recommandé par 2 des 3 GPC 1- Option de traitement en cas d'échec d'un traitement de première intention par corticostéroïdes à haute dose, ou lorsque les corticostéroïdes sont contre-indiqués. En cas de rechute, option de traitement pour le sevrage de la dépendance aux corticostéroïdes ou en cas de non-réponse ou de contre-indication aux stéroïdes 2- Absence de recommandation 3- En cas de non-réponse ou de contre-indication aux corticostéroïdes	4 / n.d. consensus d'experts insuffisant 2a / n.d.
Encéphalite auto-immune	Envisageable en situation exceptionnelle par 1 des 3 GPC 1- Non examiné 2- Absence de recommandation 3- En situation exceptionnelle pour l'encéphalite limbique non paranéoplasique ou paranéoplasique	s.o. insuffisant 4a / n.d.
Encéphalite de Rasmussen	Recommandé par 2 des 3 GPC 1- Option provisoire à court terme. Non recommandé à long terme, car la chirurgie est le traitement de référence 2- Envisageable lorsque toutes les options thérapeutiques ont échoué 3- En situation exceptionnelle uniquement	consensus d'experts IIb / B 2a / n.d.
Maladie d'Alzheimer	Non recommandé 1- Non examiné 2- Non recommandé 3- Non examiné	s.o. n.d. s.o.
Myasthénie grave	Recommandé par les 3 GPC : exacerbation ou crise 1- Option de traitement en cas d'exacerbation sévère ou de crise myasthénique. Peuvent être considérées pour stabiliser les patients avant chirurgie. Nouveau-nés : option de traitement pour les cas sévères 2- En cas d'exacerbation aiguë [crise myasthénique] ou avant chirurgie ou thymectomie 3- En remplacement des échanges plasmatiques en cas d'exacerbation aiguë (crise myasthénique) ou avant une chirurgie ou thymectomie Recommandations divergentes : forme chronique 1- Non recommandé en traitement d'entretien. 2- Recommandé lorsque les autres traitements immunosuppresseurs sont inefficaces ou inappropriés, ou lorsque la faiblesse requiert une hospitalisation 3- Recommandé en traitement d'entretien, pour les patients atteints de myasthénie grave modérée ou sévère, lorsque les autres traitements sont inefficaces ou que leurs effets secondaires sont intolérables	1b / n.d. consensus d'experts Ia / B 1 / n.d. 1b / n.d. Ia / B 1 / n.d.

Indication	Recommandations des GPC 1- Canada (Feasby 2007), 2- Royaume-Uni (Department of Health 2012), 3- Australie (National Blood Authority 2012)	Niveau de preuve Force de la recommandation ¹
Myosite à corps d'inclusion	Recommandations divergentes 1- Non recommandé 2- Recommandé pour les patients atteints d'une dysphagie sévère affectant la nutrition. Non recommandé pour les patients dont la maladie progresse rapidement 3- Recommandé pour les patients atteints de dysphagie affectant les fonctions ou pour ceux dont la maladie progresse rapidement. Non recommandé pour traiter la faiblesse musculaire	1b / n.d. 1b / B 2a / n.d.
Neuromyéélite optique	Recommandations divergentes 1- Non examiné 2- Non recommandé 3- En situation exceptionnelle uniquement	s.o. n.d. 4a / n.d.
Neuropathie motrice multifocale	Recommandé par les 3 GPC 1- Recommandé en première intention 2- Recommandé pour les patients atteints, avec ou sans bloc de conduction, qui ont une détérioration fonctionnelle importante 3- Recommandé en première intention	1a / n.d. 1a / A 1 / n.d.
Neuropathie paranéoplasique	Envisageables en option de traitement par 1 seul des 3 GPC et hétérogénéité des libellés de l'indication dans les GPC 1- Non examiné 2- Absence de recommandation 3- Option thérapeutique pour neuropathie sensorielle paranéoplasique subaiguë, encéphalite limbique paranéoplasique ou dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique, chez des patients sélectionnés, en association avec les traitements de la tumeur lorsque ceux-ci n'ont pas amélioré les symptômes neurologiques; en cas d'échec ou de contre-indication des autres traitements immunomodulateurs; si les caractéristiques neurologiques justifient une intervention urgente	s.o. 1a / B 4a / n.d.
Neuropathie paraprotéïnémique IgM	Recommandations divergentes 1- Non recommandé 2- Option de traitement pour les patients qui ont un handicap important lié à la maladie 3- Rôle thérapeutique émergent	1b / n.d. 1b / A 2c / n.d.
Polymyosite	Recommandé par les 3 GPC 1- Option de traitement pour les patients qui ne répondent pas aux traitements de première intention (corticostéroïdes) 2- Recommandé en cas de maladie agressive ou résistante. Pour les patients avec faiblesse musculaire importante; ou dysphagie et échec des corticostéroïdes et autres agents immunosuppresseurs 3- Recommandé pour les patients avec faiblesse musculaire importante et qui ne répondent pas aux corticostéroïdes et autres agents immunosuppresseurs	consensus d'experts 11b / B n.d. 2a / n.d.
Polyneuropathie des soins intensifs	Non recommandé 1- Non recommandé 2- Non recommandé 3- Non recommandé	4 / n.d. n.d. 4a / n.d.
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	Recommandé par les 3 GPC 1- Recommandé en traitement à court terme pour l'apparition nouvelle de PIDC ou en cas de rechute. Option en traitement d'entretien, en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs 2- Recommandé en cas d'altération fonctionnelle importante empêchant les activités quotidiennes habituelles 3- Recommandé en première intention lorsque la progression est rapide, que la marche est compromise ou en cas d'altération fonctionnelle importante	1a / n.d. consensus d'experts 1a / A 1 / n.d.
Sclérose en plaques rémittente	Recommandations divergentes 1- Option de traitement en cas d'échec ou de contre-indication aux traitements immunomodulateurs standards. Pour les patients dont la maladie évolue rapidement, les traitements immunosuppresseurs devraient être considérés en première intention 2- Non recommandé 3- Recommandé en traitement à court terme, en cas de grossesse et en postpartum immédiat lorsque les autres traitements immunomodulateurs sont contre-indiqués, ou pour les jeunes patients atteints d'une forme sévère de la maladie et chez lesquels les autres traitements ont échoué, ou en cas de rechute sévère qui ne répondent pas à de hautes doses de méthylprednisolone	1a / n.d. n.d. 2a / n.d.

Indication	Recommandations des GPC		Niveau de preuve Force de la recommandation ¹
	1- Canada (Feasby 2007), 2- Royaume-Uni (Department of Health 2012), 3- Australie (National Blood Authority 2012)		
Sclérose en plaques primaire progressive ou secondaire progressive	Non recommandé		
	1- Non recommandé		n.d.
	2- Non recommandé		n.d.
Sclérose latérale amyotrophique	Non recommandé		
	1- Non recommandé		4 / n.d.
	2- Non recommandé		n.d.
Syndrome de Guillain- Barré	Recommandé par les 3 GPC		
	1- Recommandé dans les 2 premières semaines pour les patients avec symptômes de sévérité ≥ grade 3 (marche avec aide), ou pour les patients avec symptômes de sévérité < grade 3 mais continuant à progresser. En option de traitement pour les patients qui ont répondu initialement aux IgIV et connaissent une rechute des symptômes. Ces recommandations s'appliquent aux patients atteints de variantes du syndrome comme le syndrome de Miller-Fisher		n.d.
	2- Recommandé en cas d'incapacité importante (grade 4) ou de progression de la maladie. Le traitement devrait commencer le plus tôt possible, de préférence dans les 2 premières semaines de la maladie		1a / A
Syndrome de la personne raide	Recommandé par les 3 GPC		
	1- Recommandé en option de traitement en cas d'échec ou de contre-indications aux médicaments GABAergiques		1b / n.d.
	2- Recommandé en cas d'échec des autres traitements		1b / A
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	Recommandé par les 3 GPC		
	1- Option de traitement		1b / n.d.
	2- Recommandé en cas d'exacerbation aiguë, ou lorsque les autres traitements immunosuppresseurs sont inefficaces ou inappropriés, ou lorsque la faiblesse requiert une hospitalisation, ou avant chirurgie ou thymectomie (idem myasthénie grave)		1b / B
Syndrome opsomyoclonique	Recommandé par 2 des 3 GPC		
	1- Option de traitement		4 / n.d.
	2- Absence de recommandation		insuffisant
Syndrome POEMS	Non recommandé		
	1- Non recommandé		4 / n.d.
	2- Absence de recommandation		insuffisant
PANDAS	Recommandé par 2 des 3 GPC		
	1- Option de traitement		1b / n.d.
	2- Absence de recommandation		insuffisant
Trouble du spectre de l'autisme	Non recommandé		
	1- Non recommandé		4 / n.d.
	2- Non examiné		s.o.
	3- Non recommandé		4b / n.d.

ADEM : Acute disseminated encephalomyelitis; GPC : Guide de pratique clinique; IgIV : Immunoglobulines intraveineuses; PANDAS : Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections; POEMS : Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes; n.d. non disponible; s.o. sans objet

¹ La légende associée au niveau de preuve et à la force de recommandation selon chaque GPC est détaillée à l'annexe F.

2.7.2 Dose et fréquence d'administration

2.7.2.1 Traitement initial

En traitement initial, une dose totale d'IgIV de 2 g/kg de poids corporel réel est recommandée par le GPC australien [NBA, 2012] et par le GPC canadien [Feasby *et al.*, 2007] pour l'ensemble des indications¹⁴. Cette dose doit être administrée sur 2 à 5 jours. Toutefois, le GPC canadien précise que, pour les enfants, l'administration doit être réalisée sur deux jours. Le GPC britannique [DoH, 2012] ne fait pas appel aux notions de traitement initial et d'entretien, mais à celles de traitement à court terme ou à long terme (voir section 2.7.5). Ainsi, pour les indications avec traitement à court terme, la dose recommandée est également de 2 g/kg sur 2 à 5 jours (myasthénie grave et syndrome de Lambert-Eaton). Cependant, pour le syndrome de Guillain-Barré, le GPC britannique recommande une dose de 2 g/kg sur 5 jours et il déconseille d'administrer les IgIV sur une durée plus courte en raison de potentielles surcharges en fluides ou de problèmes anatomiques. Une deuxième dose peut être considérée dans cette indication à 14 jours pour les patients non répondeurs ou dont l'état de santé s'est détérioré (annexe H, tableau H-1).

2.7.2.2 Traitement d'entretien

En traitement d'entretien, le GPC canadien [Feasby *et al.*, 2007] ne précise pas la dose d'IgIV à administrer, mais il indique généralement qu'une approche systématique doit être adoptée pour déterminer la dose minimale efficace. Le GPC australien [NBA, 2012] recommande, selon les indications, une dose de 0,4 à 1 g/kg de poids réel, administrée aux 4 à 6 semaines¹⁵ ou aux 2 à 6 semaines¹⁶, ou une dose de 0,4 à 2 g/kg aux 4 à 6 semaines¹⁷ ou 2 à 6 semaines¹⁸, ou bien une dose de 1-2 g/kg aux 4 à 6 semaines¹⁹ (annexe H, tableau H-1). Le GPC britannique [DoH, 2012] recommande, pour les indications avec traitement à long terme, 2 doses (2 g/kg sur quelques jours) espacées de 6 semaines, et de recommencer en cas de rechute et de répéter en utilisant le temps de rechute comme intervalle de traitement (annexe H, tableau H-2). Les 3 GPC recommandent de viser la dose minimale efficace ou de tenter de réduire les doses en augmentant l'intervalle entre deux traitements ou en administrant des doses réduites, ou les deux.

Les monographies des préparations d'IgIV homologuées par Santé Canada établissent des posologies particulières selon les indications et les produits (annexe H, tableau H-3). Pour la neuropathie motrice multifocale, la dose recommandée avec GAMMAGARD LIQUID est de 0,5 à 2,4 g/kg de poids réel tous les mois selon la réponse clinique [Corporation Baxalta Canada, 2015]. Pour la PIDC, la dose initiale est 2 g/kg sur 2 à 5 jours avec Privigen® [CSL Behring Canada, 2015], ou sur 2 à 4 jours avec GAMUNEX® [Grifols Canada, 2016a] et IGIVnex® [Grifols Canada, 2016b]. En entretien, la dose est de 1 g/kg sur 1 ou 2 jours toutes les semaines avec Privigen® ou toutes les 3 semaines avec GAMUNEX® et IGIVnex®. Pour le syndrome de Guillain-Barré, les monographies de GAMUNEX® et IGIVnex® recommandent une dose de 2 g/kg sur 2 à 5 jours.

¹⁴ À noter toutefois que, pour la myasthénie grave, le GPC australien propose une dose de 1 à 2 g/kg.

¹⁵ Myasthénie grave, dermatomyosite, myosite à corps d'inclusion, polymyosite.

¹⁶ PIDC et syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

¹⁷ Encéphalomyélite aiguë disséminée.

¹⁸ Neuropathie motrice multifocale.

¹⁹ Syndrome de l'homme raide.

2.7.2.3 Autres considérations posologiques

La première version du GPC britannique, en 2007, recommandait d'employer le poids ajusté²⁰ pour calculer la dose d'IgIV. Toutefois, cette recommandation a été retirée de la deuxième édition du GPC, car les preuves scientifiques étaient trop faibles pour établir une recommandation ferme à cet égard. L'édition actuellement en vigueur du GPC britannique [DoH, 2012] indique que, pour les patients dont l'indice de masse corporelle est $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal²¹, les prescripteurs devraient considérer d'employer le poids ajusté pour calculer la dose d'IgIV (annexe H, tableau H-2). Selon cette approche, qui repose sur le fait que les IgIV se distribuent très peu dans le tissu adipeux, les patients en surpoids ou obèses reçoivent une plus faible dose d'IgIV que si la dose était calculée en fonction de leur poids réel [MSSLD, 2012]. Pour le calcul de la dose ajustée au poids, le GPC britannique renvoie au calculateur disponible sur le site Web du Réseau régional ontarien de coordination du sang (RRoCS). Il est à souligner que le RRoCS y indique que l'emploi du poids ajusté concerne les « patients cliniquement obèses », et que cette forme de calcul n'est pas recommandée en pédiatrie, pour les patients (enfants ou adultes) mesurant moins de 1,52 m (5 pieds – 1,52 m) ou lorsque le poids réel est inférieur au poids idéal. Le GPC australien [NBA, 2012] considère quant à lui que, malgré l'existence de certaines données à l'appui de l'emploi du poids maigre (poids excluant le tissu adipeux) pour déterminer la dose d'IgIV, des recherches supplémentaires sont nécessaires.

2.7.3 Contre-indications

Les contre-indications communes aux différentes IgIV provenant des monographies sont :

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

Privigen® est en outre contre-indiqué chez les patients atteints d'hyperprolémie (annexe H, tableau H-3). Les GPC ne fournissent pas d'information concernant les contre-indications.

2.7.4 Précautions

Les précautions d'usage communes aux IgIV provenant des monographies (annexe H, tableau H-3) sont :

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

²⁰ 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 l'autre (facteur de correction généralement arrondi à 0,4). Poids ajusté = poids idéal + 0,4 (poids réel - poids idéal) [DoH, 2012].

²¹ Poids idéal : descripteur de poids associé au risque le plus faible de mortalité. Selon la formule de Devine (1974), chez l'homme, poids idéal = $50 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg}$ pour chaque 2,54 cm (1 pouce) au-dessus de 152,4 cm (5 pieds); chez la femme, poids idéal = $45,5 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg}$ pour chaque 2,54 cm (1 pouce) au-dessus de 152,4 cm (5 pieds) [Pai et Paloucek, 2000].

Chez les patients à risque de développer une dysfonction rénale, les monographies indiquent d'administrer les IgIV à la vitesse de perfusion la plus lente possible (Gammagard Liquid et Privigen®) [Corporation Baxalta Canada, 2015], et à la concentration minimale disponible (Gammagard Liquid). Pour IGIVnex® et Gamunex®, la formulation est la suivante pour les patients exposés à l'insuffisance rénale aiguë : « réduire la dose, la concentration et/ou la vitesse de perfusion ». Les recommandations communes aux différentes IgIV sont :

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

Thrombose : les monographies indiquent de faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événements thromboemboliques (annexe H, tableau H-3).

Le GPC britannique [DoH, 2012] recommande, pour les patients à risque d'insuffisance rénale, de préférer les produits ne contenant pas ou peu de sucrose, et chez les patients qui ont fait une réaction anaphylactique à la suite de l'administration d'Ig, d'utiliser des produits contenant peu d'IgA (annexe H, tableau H-2). Les autres GPC ne fournissent pas d'information concernant les précautions.

2.7.5 Durée du traitement

Un seul des trois GPC retenus soit le britannique [DoH, 2012] classe les indications pour lesquelles il recommande l'usage des IgIV en deux catégories : traitement à court terme ou traitement à long terme. La durée d'un traitement à court terme y est définie comme ≤ 3 mois et celle d'un traitement à long terme comme ≥ 3 mois. Trois indications sont classées pour le traitement à court terme uniquement, soit le syndrome de Guillain-Barré, la myasthénie grave et le syndrome de Lambert-Eaton. Quatre indications sont classées pour le traitement à long terme uniquement, soit les myopathies inflammatoires (dermatomyosite, polymyosite et myosite à corps d'inclusion), la neuropathie motrice multifocale, le syndrome de Rasmussen et le syndrome de la personne raide. Deux indications sont classées pour le traitement à court et à long termes, soit la PIDC et la neuropathie paraprotéïnémique IgM. Les autres documents, y compris les monographies, ne fournissent pas d'information concernant la durée de traitement recommandée.

2.7.6 Critères d'amorce et d'arrêt

Globalement, les trois GPC retenus [DoH, 2012; NBA, 2012; Feasby *et al.*, 2007] recommandent que le diagnostic soit établi par un neurologue ou un autre spécialiste pertinent selon la pathologie (annexe H, tableau H-1). Le GPC australien recommande l'arrêt du traitement si aucun bénéfice n'est observé après 3 à 6 mois. Les monographies ne fournissent pas d'information concernant les critères d'amorce et d'arrêt.

2.7.7 Suivi du traitement

2.7.7.1 Critères d'évaluation

Le GPC britannique et le GPC australien [DoH, 2012; NBA, 2012] proposent, selon les indications, des critères particuliers d'évaluation. Ces critères sont énumérés à l'annexe H, tableau H-1. En ce qui concerne la fréquence d'évaluation, le GPC britannique [DoH, 2012] indique, en recommandation générale, pour les patients traités à long terme, que le traitement doit être reconsidéré tous les ans.

2.7.7.2 Fréquence de l'évaluation

Le GPC australien [NBA, 2012] recommande ce qui suit pour la neuropathie motrice multifocale, la PIDC, la dermatomyosite, la myosite à corps d'inclusion, la polymyosite, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton et le syndrome de la personne raide :

- Qu'une évaluation régulière soit réalisée par le spécialiste, dont la fréquence est déterminée par l'état clinique du patient;
- Initialement, que l'évaluation soit faite tous les 3 à 6 mois (cette information n'est pas présente pour le syndrome de la personne raide);
- Pour les patients stables en traitement d'entretien, qu'une évaluation soit faite par le spécialiste au minimum annuellement.

Pour le syndrome de Guillain-Barré et l'encéphalite de Rasmussen, le GPC australien [NBA, 2012] n'établit pas de recommandation concernant la fréquence de l'évaluation. Pour l'ADEM récurrente ou multiphasique, il propose une évaluation par le neurologue tous les six mois (annexe H, tableau H-1). Les monographies ne mentionnent aucune information sur les critères et la fréquence de l'évaluation pour les indications concernées.

3 DISCUSSION

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre de ce projet, l'efficacité et l'innocuité des IgIV et des IgSC ont été évaluées pour 25 indications. Toutefois, puisque, pour 2 indications, soit la sclérose en plaques et la myasthénie grave, les études retenues distinguaient différentes situations cliniques ou formes de la maladie, un total de 28 indications ont été décrites dans la discussion.

De plus, une revue systématique de GPC a été réalisée afin de répertorier les modalités d'usage des IgIV. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données scientifiques sont présentés ci-dessous.

3.1 Bilan des principaux constats

3.1.1 Efficacité des IgIV

Des ECRA ou des revues systématiques d'ECRA avec ou sans méta-analyse portant sur l'efficacité des IgIV ont été trouvés pour 17 des indications neurologiques étudiées.

- Pour 3 de ces 17 indications, soit la neuropathie motrice multifocale, la PIDC et le syndrome de Guillain-Barré avec atteinte sévère, les résultats de revue Cochrane avec méta-analyse d'ECRA sont disponibles et ils ont montré, avec un niveau de preuve global jugé modéré ou élevé, que les IgIV étaient efficaces selon les paramètres cliniques évalués. Plus précisément, les IgIV ont été plus efficaces que le placebo. Pour le syndrome de Guillain-Barré avec atteinte sévère, les IgIV ont été aussi efficaces que les échanges plasmatiques, traitement reconnu comme efficace dans le cas de cette affection. Ces trois indications neurologiques sont celles pour lesquelles un plus grand nombre de données scientifiques de bonne qualité méthodologiques ont été trouvées.
- Pour 4 de ces 17 indications, soit l'adrénoleucodystrophie, la maladie d'Alzheimer, la myosite à corps d'inclusion et la sclérose en plaques secondaire progressive, les résultats d'ECRA ou de revues Cochrane avec méta-analyse d'ECRA n'ont pas montré, avec un niveau de preuve global jugé modéré ou faible, que les IgIV étaient plus efficaces que le placebo ou que l'absence d'intervention. Bien qu'il ne soit pas possible de conclure formellement à l'inefficacité des IgIV, on peut toutefois présumer que leur efficacité n'est pas suffisante dans ces situations.
- Pour 4 de ces 17 indications, soit la dermatomyosite corticorésistante, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton non paranéoplasique, le syndrome de la personne raide réfractaire aux autres options thérapeutiques et l'aggravation de la myasthénie grave de modérée à sévère, les résultats d'un unique ECRA de petite taille ont suggéré, avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgIV étaient efficaces selon les paramètres cliniques évalués. Plus précisément, les IgIV ont été plus efficaces que le placebo. Pour la myasthénie grave, des résultats d'études suggèrent par ailleurs que les IgIV seraient aussi efficaces que les échanges plasmatiques ou les corticostéroïdes chez des patients qui subissent une exacerbation ou une aggravation.

- Pour 1 de ces 17 indications, soit la sclérose en plaques rémittente, les résultats de plusieurs ECRA ont fait l'objet d'une revue Cochrane avec méta-analyse et ils ont suggéré, avec un niveau de preuve jugé faible en raison d'une importante hétérogénéité, que les IgIV étaient plus efficaces que le placebo selon les paramètres cliniques évalués.
- Pour 1 de ces 17 indications, soit la polymyosite, les résultats d'un unique ECRA de petite taille réalisé avec une population mixte de patients atteints de polymyosite ou de dermatomyosite ont suggéré avec un niveau de preuve jugé faible que les IgIV étaient efficaces selon le paramètre clinique évalué. L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique est basée sur le résultat intragroupe, qui correspond à l'analyse principale de cette étude. Toutefois, la comparaison entre les IgIV et le placebo n'a pas montré de différence statistiquement significative.
- Pour 2 de ces 17 indications, soit la neuropathie paraprotéïnémique IgM et les troubles PANDAS, les résultats discordants d'ECRA de petite taille n'ont pas permis de conclure concernant l'efficacité des IgIV.
- Pour 2 de ces 17 indications, soit la myasthénie grave généralisée chronique et la sclérose en plaques progressive primaire, les résultats d'un seul ECRA de petite taille ne permettent pas de conclure concernant l'efficacité des IgIV par rapport au placebo (puissance insuffisante).

Pour les 11 indications neurologiques restantes, soit : l'amyotrophie diabétique, l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), l'encéphalite auto-immune, l'encéphalite de Rasmussen, la neuromyérite optique, la neuropathie paranéoplasique, la polyneuropathie des soins intensifs, la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome opsomyoclonique, le syndrome POEMS et le trouble du spectre de l'autisme, aucun ECRA portant sur l'efficacité des IgIV n'a été trouvé. Les données scientifiques sont très limitées, puisqu'elles reposent essentiellement sur des études de cas ou des séries de cas. Ces données sont insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions concernant l'efficacité des IgIV. Toutefois, parmi ces 11 indications, les résultats de quelques études reconnues suggèrent qu'il pourrait y avoir une réponse clinique chez certains patients relativement à l'ADEM, à l'encéphalite de Rasmussen, à la neuromyérite optique et au syndrome opsomyoclonique. À l'inverse, ces mêmes résultats suggèrent que les IgIV seraient inefficaces pour traiter les patients atteints de la polyneuropathie des soins intensifs et de la sclérose latérale amyotrophique.

Le niveau de preuve global associé à chacune des 25 indications retenues est indiqué dans le tableau 40.

Tableau 40. Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique relative à l'efficacité des IgIV selon l'indication

Niveau de preuve	Indications	
	Efficacité des IgIV	Insuffisance d'efficacité des IgIV
Élevé	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIDC ▪ Syndrome de Guillain-Barré 	
Modéré	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropathie motrice multifocale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladie d'Alzheimer ▪ Myosite à corps d'inclusion ▪ Sclérose en plaques secondaire progressive
Faible	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermatomyosite ▪ Myasthénie grave (exacerbation) ▪ Polymyosite ▪ Sclérose en plaques rémittente ▪ Syndrome de la personne raide ▪ Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton ▪ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adrénoleucodystrophie
Insuffisant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amyotrophie diabétique ▪ Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) ▪ Encéphalite auto-immune ▪ Encéphalite de Rasmussen ▪ Myasthénie grave (forme chronique) ▪ Neuromyérite optique ▪ Neuropathie paranéoplasique ▪ Neuropathie paraprotéïnémique IgM ▪ Polyneuropathie des soins intensifs ▪ Sclérose en plaques primaire progressive ▪ Sclérose latérale amyotrophique ▪ Syndrome opsomyoclonique ▪ Syndrome polyneuropathie organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées (POEMS) ▪ Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS) ▪ Trouble du spectre de l'autisme 	

ADEM : Acute disseminated encephalomyelitis; IgIV : Immunoglobulines intraveineuses; PIDC : Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

3.1.2 Innocuité des IgIV

Les effets indésirables rapportés dans la littérature scientifique, qui sont liés à l'usage des IgIV, sont le plus souvent d'ordre systémique et ils ne sont pas graves. Ils incluent les céphalées, la fièvre et les frissons. Des effets graves, habituellement rares, ont toutefois été décrits, tels que des réactions allergiques majeures, des réactions thromboemboliques, des réactions hémolytiques ou des cas de méningite aseptique. Dans deux méta-analyses, le risque d'EI est apparu statistiquement plus élevé avec les IgIV qu'avec le placebo. Toutefois, pour les EIG, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes. Par ailleurs, les résultats de deux méta-analyses n'ont pas montré de différence significative quant au risque d'EI ou d'EIG entre les IgIV et, respectivement, les échanges plasmatiques ou les corticostéroïdes.

3.1.3 Efficacité des IgSC

La preuve établie sur l'efficacité des IgSC pour le traitement d'indications en neurologie repose principalement sur deux ECRA réalisés à court terme sur de petits effectifs de patients atteints de PIDC ou de neuropathie motrice multifocale, qui avaient précédemment répondu aux IgIV. Leurs résultats suggèrent, avec un niveau de preuve faible, que les IgSC seraient plus efficaces pour améliorer la force musculaire que le placebo dans les cas de PIDC, et aussi efficaces que les IgIV pour traiter les patients atteints de la neuropathie motrice multifocale. Les résultats d'une méta-analyse qui a inclus des études quasi expérimentales avant-après chez des patients atteints de PIDC ou de neuropathie motrice multifocale préalablement traités par IgIV n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les IgSC et les IgIV relativement à la force musculaire. La question du choix du facteur d'ajustement de la dose lors du passage des IgIV aux IgSC, qui est particulièrement important pour le maintien de la réponse clinique, n'apparaît pas complètement résolue. Toutefois, les données des études suggèrent que les patients devraient recevoir des doses d'IgSC au moins équivalentes à celles d'IgIV. Chez les patients qui n'ont jamais reçu d'IgIV, le niveau de preuve est particulièrement faible, puisqu'il repose sur un unique ECRA de petite taille et de qualité méthodologique jugée faible, dont les résultats suggèrent un effet équivalent à court terme sur la force musculaire entre des injections d'IgSC répétées sur plusieurs semaines par rapport à une dose de charge d'IgIV.

3.1.4 Innocuité des IgSC

Les effets indésirables rapportés concernant les IgSC dans les quelques études retenues pour ce projet sont principalement locaux et transitoires, et aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

3.1.5 Modalités d'usage

Les conclusions des 3 GPC retenus, relatives aux indications pour lesquelles l'usage des IgIV est recommandé ou non recommandé, sont convergentes pour la plupart des indications, avec toutefois des conditions d'usage souvent différentes. Pour le traitement initial, les données provenant des GPC concordent quant à la recommandation d'une dose totale de 2 g/kg administrée sur 2 à 5 jours. En revanche, pour le traitement d'entretien, les données sont plus disparates, à la fois en ce qui concerne les doses à administrer et la fréquence des traitements, mais les 3 GPC recommandent de viser la dose minimale efficace ou de tenter de réduire les doses, en augmentant l'intervalle entre deux traitements ou en donnant des doses réduites.

3.2 Forces et limites

Une des forces principales de l'ensemble des 28 revues systématiques réalisées pour ce projet est qu'elles reposent sur une méthodologie rigoureuse et explicite comprenant une recherche de la littérature faite de façon systématique, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. Ce travail comporte néanmoins des limites qui doivent être soulignées.

La faible qualité des données scientifiques pour évaluer l'efficacité des IgIV dans la majorité des indications étudiées constitue la limite principale. En effet, 22 indications sont associées à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant, à partir des études primaires publiées. Pour les indications avec un niveau de preuve faible, comme indiqué précédemment, les ECRA recensés étaient isolés et réalisés sur de faibles effectifs, si bien qu'il est difficile de généraliser avec confiance leurs résultats à toutes les personnes atteintes de l'indication étudiée. De plus, les

ECRA étaient parfois de faible qualité méthodologique, et la pertinence clinique de leurs résultats n'était pas systématiquement discutée par les auteurs. Pour les indications avec un niveau de preuve jugé insuffisant, qui repose principalement sur des études de cas ou des séries de cas, il est difficile d'établir si l'amélioration observée, le cas échéant, est liée aux IgIV ou à l'évolution naturelle de la maladie compte tenu de l'absence de groupe témoin. En outre, dans plusieurs de ces études, les IgIV faisaient partie d'une intervention multimodale, si bien qu'il est impossible d'isoler l'effet des IgIV de celui des traitements administrés de manière concomitante, après ou avant les IgIV. À ces limites s'ajoutent les limites générales inhérentes aux études de cas ou séries cas, telles que le biais de mémoire, les sous-déclarations et le biais de publication. Soulignons toutefois que la majorité des indications concernées par un niveau de preuve faible ou insuffisant sont très rares et peuvent ainsi difficilement faire l'objet d'ECRA avec un effectif suffisant de patients.

Lorsque des ECRA ont été réalisés, le comparateur était le plus souvent un placebo. La présence de comparaison directe pour des traitements actifs, de la sclérose en plaques rémittente en particulier, aurait été souhaitable, car il existe plusieurs traitements reconnus efficaces relativement à cette affection. Cependant, les résultats d'une méta-analyse en réseau indiquent que les IgIV ne constituent pas le traitement le plus efficace à privilégier. La paucité des ECRA avec comparateurs actifs peut s'expliquer par le fait que, pour la plupart des indications neurologiques retenues, il n'existe pas de traitement de référence.

Une autre limite tient au fait que plusieurs des indications retenues sont de nature chronique et pourraient requérir l'administration d'IgIV en traitement d'entretien. Or, la plupart des ECRA étaient de courte durée, avec des doses d'IgIV administrées le plus souvent en 1 ou 2, voire 3 traitements. Des résultats portant sur l'efficacité des IgIV au-delà de 3 mois, issus d'ECRA en double insu, sont disponibles uniquement pour la neuropathie motrice multifocale (jusqu'à 6 mois), la PIDC (jusqu'à 6 mois) et la sclérose en plaques (jusqu'à 27 mois). En conséquence, pour plusieurs indications chroniques, des traitements répétés pourraient être nécessaires afin de maintenir le bénéfice initial observé avec les IgIV, sans que la démonstration ait cependant été faite de l'efficacité des IgIV en traitement d'entretien.

Concernant l'innocuité, il est à souligner que l'absence d'une définition standardisée des effets indésirables dans les études rend difficiles la synthèse et l'interprétation des résultats. Les effets indésirables graves sont probablement peu rapportés dans les études en raison de la faible fréquence de ceux-ci, de la courte durée du suivi et de la petite taille des échantillons. Cependant, les cas rapportés aux systèmes de pharmacovigilance ou d'hémovigilance, le cas échéant, ont permis d'avoir une meilleure connaissance des effets rares et graves.

Les données scientifiques en appui à l'usage des IgSC pour des indications neurologiques sont de niveau de preuve jugé faible et elles portent uniquement sur deux indications : la PIDC et la neuropathie motrice multifocale. Des ECRA supplémentaires, qui compareraient l'efficacité et l'innocuité des IgSC par rapport aux IgIV, permettraient de tirer des conclusions avec un niveau de preuve plus élevé.

Enfin, la revue systématique des GPC portant sur les modalités d'usage des IgIV repose également sur une méthodologie explicite qui comprend une recherche de la littérature faite de façon systématique, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse des conclusions. Toutefois, à la suite de l'évaluation de la qualité, seulement trois documents ont été jugés de bonne qualité méthodologique et ils ont donc été retenus. De plus, la qualité méthodologique des études primaires qui ont servi à élaborer les recommandations contenues dans ces trois documents n'a pas été évaluée par l'INESSS.

CONCLUSION

Un total de 28 revues systématiques ont été effectuées dans le cadre de ce projet, dont 25 afin d'évaluer l'efficacité des IgIV pour le traitement des 25 indications neurologiques retenues. Le niveau de preuve global des données scientifiques repérées a été évalué, et il permet à l'INESSS de conclure que :

- Les IgIV ont une efficacité établie, avec un niveau de preuve de modéré à élevé, pour le traitement des patients atteints de la neuropathie motrice multifocale, de la PIDC et du syndrome de Guillain-Barré avec atteinte sévère.
- Les IgIV semblent efficaces, avec un niveau de preuve faible, pour le traitement des patients atteints de la dermatomyosite et de la polymyosite corticorésistantes, de la myasthénie grave de modérée à sévère avec épisodes d'exacerbation ou aggravation généralisée, de la sclérose en plaques rémittente, du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (non paranéoplasique) et du syndrome de la personne raide réfractaire aux autres options thérapeutiques.
- Les IgIV semblent avoir une efficacité insuffisante, avec un niveau de preuve de faible à modéré, pour le traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, de la myosite à corps d'inclusion, de la sclérose en plaques secondaire progressive et de l'adrénoleucodystrophie.
- Les données scientifiques, avec un niveau de preuve insuffisant, ne permettent pas de tirer des conclusions concernant l'efficacité des IgIV pour le traitement des patients atteints de l'amyotrophie diabétique, de l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), de l'encéphalite auto-immune, de l'encéphalite de Rasmussen, de la myasthénie grave (forme chronique), de la neuromyérite optique, de la neuropathie paranéoplasique, de la neuropathie paraprotéïnémique IgM, de la polyneuropathie des soins intensifs, de la sclérose en plaques progressive primaire, de la sclérose latérale amyotrophique, du syndrome opsomyoclonique, du syndrome POEMS, des troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS) et du trouble du spectre de l'autisme. Toutefois, parmi ces indications, les résultats des quelques séries de cas ou études de cas recensées suggèrent qu'il pourrait y avoir une réponse clinique chez certains patients atteints de l'ADEM, de l'encéphalite de Rasmussen, de la neuromyérite optique et du syndrome opsomyoclonique. À l'inverse, les résultats suggèrent que les IgIV seraient inefficaces pour combattre la polyneuropathie des soins intensifs et la sclérose latérale amyotrophique.

Il importe de rappeler que la majorité des indications neurologiques étudiées sont rares. Les conclusions sont donc limitées par le faible nombre d'ECRA disponibles et de participants inclus dans ces études. La plupart des données scientifiques dont on peut disposer concernant l'efficacité des IgIV pour le traitement des 25 indications retenues comportent des limites méthodologiques et des incertitudes importantes. Par ailleurs, l'administration d'IgIV peut être associée à la survenue d'EI le plus souvent non graves. Des EI graves, qui surviennent rarement, ont toutefois été rapportés.

Les données scientifiques sur l'efficacité des IgSC pour des indications neurologiques sont limitées et d'un niveau de preuve faible. Elles indiquent que les IgSC semblent efficaces pour

traiter des patients atteints de la PIDC ou de la neuropathie motrice multifocale, préalablement répondeurs aux IgIV. Les EI rapportés dans les études recensées sur les IgSC sont principalement locaux et transitoires. Aucun EI grave n'a été observé.

Les données relatives aux modalités d'usage des IgIV proviennent principalement de trois GPC de bonne qualité méthodologique. Leurs conclusions concernant les indications pour lesquelles l'usage des IgIV est recommandé ou non recommandé sont convergentes pour la plupart des indications, avec toutefois des conditions d'usage souvent différentes. Pour le traitement initial par IgIV, les données provenant des GPC concordent lorsque ces guides recommandent une dose totale de 2 g/kg de poids réel administrée sur 2 à 5 jours. En revanche, pour le traitement d'entretien, les données sont plus disparates, à la fois à propos des doses à administrer et de la fréquence des traitements.

ANNEXE A

Stratégie de recherche d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

Questions 1 et 2 : Efficacité et innocuité des IgIV, mise à jour des revues systématiques Cochrane existantes (adaptation des stratégies)

Eftimov (2013)

Date de la recherche : 15 octobre 2015

Limites : 2012 – ; anglais et français

Date de la mise à jour : 23 janvier 2017

MEDLINE (OvidSP)

- #1 (randomized controlled trial OR controlled clinical trial).pt. OR (randomized OR placebo OR randomly OR trial OR groups).ab. OR drug therapy.fs.
- #2 exp animals/ NOT humans.sh.
- #3 #1 NOT #2
- #4 (inflammatory ADJ3 demyelinating).tw.
- #5 (polyradiculoneuropath*3 OR polyneuropath*3).tw. OR polyneuropathies/ OR Polyradiculoneuropathy/ OR (polyneuritis OR polyradiculoneuritis).tw.
- #6 chronic disease/ OR chronic disease.mp.
- #7 #4 AND #5 AND #6
- #8 polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory demyelinating/ OR (chronic ADJ3 inflammatory ADJ3 demyelinating ADJ3 polyradiculoneuropathy).tw. OR CIDP.tw.
- #9 #7 OR #8
- #10 exp immunoglobulins, intravenous/ OR ((intravenous ADJ immunoglobulin*) OR IVIG).tw.
- #11 #3 AND #9 AND #10

Embase (OvidSP)

- #1 (crossover-procedure OR double-blind procedure OR single-blind procedure OR randomized controlled trial).sh. OR (random* OR crossover* OR cross over* OR placebo* OR (doubl* ADJ blind*) OR allocat*).tw,ot. OR trial.ti.
- #2 (animal/ OR nonhuman/ OR animal experiment/) AND human/
- #3 animal/ OR nonanimal/ OR animal experiment/
- #4 #3 NOT #2
- #5 #1 NOT #4
- #6 limit #5 to embase
- #7 (inflammatory ADJ3 demyelinating).tw.

- #8 polyneuropathies/ OR polyradiculoneuropathy/ OR (polyradiculoneuropath*3 OR polyneuropath*3 OR polyneuritis OR polyradiculoneuritis).tw.
- #9 chronic disease/ OR chronic disease.tw.
- #10 #7 AND #8 AND #9
- #11 chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy/ OR (chronic ADJ3 inflammatory ADJ3 demyelinating ADJ3 polyradiculoneuropathy).tw. OR CIDP.mp.
- #12 #10 OR #11
- #13 exp immunoglobulin/ OR ((intravenous ADJ immunoglobulin*) OR IVIG).tw.
- #14 #6 AND #12 AND #13

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (OvidSP)

- #1 (inflammatory ADJ3 demyelinating).mp.
- #2 (polyradiculoneuropath* OR polyneuropath* OR polyneuritis OR polyradiculoneuritis).mp.
- #3 chronic disease.mp.
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory demyelinating/
- #6 #1 AND #2 AND chronic.mp.
- #7 CIDP.mp.
- #8 #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 immunoglobulins, intravenous/ OR IVIG.mp.
- #10 #8 AND #9

Gaidos (2012)

Date de la recherche : 27 octobre 2015

Limites : 2011 – ; anglais et français

Date de la mise à jour : 23 janvier 2017

MEDLINE (OvidSP)

- #1 (randomized controlled trial OR controlled clinical trial).pt. OR (randomized OR placebo OR randomly OR trial OR groups).ab. OR drug therapy.fs
- #2 exp animals/ NOT humans.sh.
- #3 #1 NOT #2
- #4 myastheni*.tw. OR exp myasthenia gravis/
- #5 immunoglobulins, intravenous/ OR (intravenous immunoglobulin* OR intra-venous immunoglobulin* OR IVIG).tw.
- #6 #3 AND #4 AND #5

Embase (OvidSP)

- #1 crossover-procedure/ OR double-blind procedure/ OR randomized controlled trial/ OR single-blind procedure/ OR (random* OR factorial OR crossover* OR cross over* OR cross-over* OR placebo* OR (doubl* ADJ blind*) OR (singl* ADJ blind*)) OR assign* OR allocat* OR volunteer*).tw.
- #2 exp animals/
- #3 exp humans/
- #4 #2 NOT (#2 AND #3)
- #5 #1 NOT #4
- #6 limit #5 to embase
- #7 myasthenia gravis/ OR myastheni*.tw.
- #8 exp immunoglobulin/iv [Intravenous Drug Administration] OR (intravenous immunoglobulin* OR intra-venous immunoglobulin* OR IVIG).mp.
- #9 #6 AND #7 AND #8

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (OvidSP)

- #1 (myasthenia gravis).ti,ab,kw.
- #2 exp immunoglobulins, intravenous/ OR ((immunoglobulin ADJ3 intravenous) OR (immunoglobulins ADJ3 intravenous)).mp.
- #3 #1 AND #2

Giometto (2012)

Date de la recherche : 27 octobre 2015

Limites : 2011 – ; anglais et français

Date de la mise à jour : 23 janvier 2017

MEDLINE (OvidSP)

- #1 (randomized controlled trial OR controlled clinical trial).pt. OR (randomized OR placebo OR randomly OR trial OR groups).ab. OR drug therapy.fs.
- #2 exp animals/ NOT humans.sh.
- #3 #1 NOT #2
- #4 paraneoplastic syndromes, nervous system/ OR (subacute sensor* neuropathy OR subacute sensor* neuropathy).mp. OR (paraneoplastic neuropath* OR paraneoplastic polyneuropath*).mp. OR paraneoplastic polyneuropathy/ OR (paraneoplastic ADJ3 sensory).mp. OR paraneoplastic sensor*.mp. OR paraneoplastic motor.mp. OR (paraneoplastic ADJ5 neuropath*).mp.
- #5 exp peripheral nervous system diseases/ OR (neuropath* OR polyneuropath*).mp.
- #6 (paraneoplastic syndrome* OR paraneoplastic disorder*).mp. OR paraneoplastic syndromes/
- #7 #5 AND #6
- #8 #4 OR #7

- #9 (therapy OR treatment OR radiotherapy OR chemotherapy).mp. OR exp glucocorticoids/ OR (glucocorticoid* OR corticosteroid*).mp. OR adrenal cortex hormone/ OR adrenal cortex hormone*.mp. OR exp steroids/ OR steroid*.mp. OR prednisolone/ OR prednisolone*.mp. OR triamcinolone/ OR (triamcinalone* OR triamcinolone*).mp. OR dexamethasone/ OR dexamethasone*.mp. OR hydrocortisone/ OR hydrocortisone*.mp. OR prednisone/ OR (prednisone* OR cortisone*).mp. OR exp immunoglobulins, intravenous/ OR (intravenous immunoglobulin OR IVIG).mp. OR plasma exchange/ OR plasmapheresis/ OR (plasma exchange OR plasmapheresis).tw. OR exp rehabilitation/ OR rehabilitat*.mp. OR exp exercise therapy/ OR exercise*.mp. OR exp physical therapy techniques/ OR physiotherap*.mp. OR (su OR th OR rt OR ct).fs.
- #10 #3 AND #8 AND #9
- #11 #8 AND #9
- #12 limit #11 to (clinical trial OR consensus development conference OR consensus development conference, nih OR controlled clinical trial OR guideline OR meta analysis OR multicenter study OR practice guideline OR randomized controlled trial)
- #13 exp cohort studies/ OR (cohort* OR case-control* OR case control*).mp.
- #14 #11 AND #13
- #15 #12 OR #14
- #16 #10 OR #15

Embase (OvidSP)

- #1 paraneoplastic neuropathy/ OR (subacute sensor* neuronopathy OR subacute sensor* neuropathy OR paraneoplastic neuropath* OR paraneoplastic polyneuropath* OR (paraneoplastic ADJ3 sensory) OR paraneoplastic sensor* OR paraneoplastic motor OR (paraneoplastic ADJ5 neuropath*)).mp.
- #2 exp peripheral nervous system diseases/ OR (neuropath* OR polyneuropath*).mp.
- #3 (paraneoplastic syndrome* OR paraneoplastic disorder*).mp. OR paraneoplastic syndromes/
- #4 #2 AND #3
- #5 #1 OR #4
- #6 (crossover-procedure OR double-blind procedure OR single-blind procedure OR randomized controlled trial).sh. OR (random* OR crossover* OR cross over* OR placebo* OR (doubl* adj blind*) OR allocat*).tw,ot. OR trial.ti.
- #7 (animal/ OR nonhuman/ OR animal experiment/) AND human/
- #8 animal/ OR nonanimal/ OR animal experiment/
- #9 #8 NOT #7
- #10 #6 NOT #9
- #11 limit #10 to embase
- #12 #5 AND #11
- #13 exp case control study/ OR exp cohort analysis/ OR (cohort* OR case-control* OR case control*).mp.
- #14 #5 AND #13
- #15 #12 OR #14

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (OvidSP)

- #1 paraneoplastic syndromes, nervous system/ OR (subacute sensory neuronopathy OR subacute sensory neuropathy OR paraneoplastic neuropathy OR paraneoplastic polyneuropathy).mp. OR paraneoplastic polyneuropathy/ OR ((paraneoplastic ADJ3 sensory) OR paraneoplastic sensor* OR paraneoplastic motor OR (paraneoplastic ADJ neuropath*)).mp.
- #2 exp peripheral nervous system diseases/ OR (neuropath* OR polyneuropath*).mp.
- #3 paraneoplastic syndromes/
- #4 (paraneoplastic syndrome OR paraneoplastic disorder).mp.
- #5 #3 AND #4
- #6 #2 AND #5
- #7 #1 OR #5
- #8 #6 OR #7

Gordon (2012)

Date de la recherche : 12 janvier 2015

Limites : 2011 – ; anglais et français

Date de la mise à jour : 23 janvier 2017

MEDLINE (OvidSP)

- #1 immunoglobulins/ OR immunoglobulin*.mp. OR gamma-globulins/ OR gamma globulin*.mp. OR adjuvants, immunologic/ OR immunomodulat*.mp.
- #2 dermatomyositis/ OR dermatomyositis.mp. OR polymyositis/ OR polymyositis.mp. OR myositis/ OR myositis.mp.
- #3 #1 AND #2
- #4 (randomized controlled trial OR controlled clinical trial).pt. OR randomized controlled trial/ OR random allocation/ OR double-blind method/ OR single-blind method/
- #5 animals/ NOT humans/
- #6 #4 NOT #5
- #7 exp clinical trial/ OR clinical trial.pt. OR (clin* ADJ25 trial*).ti,ab. OR ((singl* OR doubl* OR tripl* OR trebl*) ADJ25 (blind* OR mask*)).ti,ab. OR placebos/ OR placebo*.ti,ab. OR random.ti,ab. OR research design/
- #8 #7 NOT #5
- #9 #8 NOT #6
- #10 comparative study/ OR exp evaluation studies/ OR follow-up studies/ OR prospective studies/ OR (control* OR prospectiv* OR volunteer*).ti,ab.
- #11 #10 NOT #5
- #12 #11 NOT (#6 OR #9)
- #13 #6 OR #9 OR #12
- #14 #3 AND #13

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (OvidSP)

- #1 (immunoglobulin* OR gamma globulin* OR (adjuvants ADJ5 immunologic) OR immunomodulat*).mp.
- #2 (dermatomyositis OR polymyositis OR myositis).mp.
- #3 #1 AND #2

Embase (OvidSP)

- #1 randomized controlled trial/ OR clinical trial/ OR multicenter study/ OR controlled study/ OR crossover procedure/ OR double blind procedure/ OR single blind procedure/ OR exp randomization/ OR major clinical study/ OR placebo/ OR meta analysis/ OR phase 2 clinical trial/ OR phase 3 clinical trial/ OR phase 4 clinical trial/ OR ((clin* ADJ25 trial*) OR ((singl* OR doubl* OR tripl* OR trebl*) ADJ25 (blind* OR mask*)) OR placebo* OR random* OR control OR (meta?analys* OR systematic review*) OR (cross*over OR factorial OR sham* OR dummy) OR ABAB design*).tw.
- #2 human/
- #3 nonhuman/
- #4 #2 OR #3
- #5 #1 NOT #4
- #6 #1 NOT #2
- #7 #1 AND #2
- #8 #6 OR #7
- #9 immunoglobulin/ OR immunoglobulin*1.mp OR gamma-globulin.mp. OR immunological adjuvant/ OR (immunologic ADJ adjuvant*1).mp. OR immunomodulation/ OR immunomodulat*.mp.
- #10 dermatomyositis/ OR dermatomyositis.mp. OR polymyositis/ OR polymyositis.mp. OR myositis/ OR myositis.mp.
- #11 #9 AND #10
- #12 #8 AND #11
- #13 limit #12 to embase

Gray (2010)

Date de la recherche : 27 octobre 2015

Limites : 2010 – ; anglais et français

Date de la mise à jour : 23 janvier 2017

PubMed (NLM)

- #1 immunoglobulins, intravenous[mh] OR immunoglobulin*[all] OR intravenous[all] OR IV[all]
- #2 multiple sclerosis[mh] OR myelitis, transverse[mh:noexp] OR demyelinating disease[mh:noexp] OR encephalomyelitis, acute disseminated[mh:noexp] OR optic neuritis[mh] OR multiple sclerosis[all] OR neuromyelitis optica[all] OR transverse myelitis[all] OR encephalomyelitis[all] OR devic OR optic neuritis[all] OR demyelinating disease*[all] OR acute disseminated encephalomyelitis[all]

- #3 randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]
- #4 animals[mh] NOT (animals[mh] AND human[mh])
- #5 (#1 AND #2 AND #3) NOT #4

Embase (OvidSP)

- #1 exp crossover procedure/ OR exp double blind procedure/ OR exp single blind procedure/ OR exp randomized controlled trial/ OR exp controlled clinical trial/ OR exp clinical trial/ OR (random* OR factorial* OR crossover OR (cross AND over) OR placebo* OR double blind OR single blind OR assign OR allocat* OR volunteer*).ti,ab.
- #2 (animal/ OR nonhuman/ OR animal experiment/) AND human/
- #3 animal/ OR nonanimal/ OR animal experiment/
- #4 #3 NOT #2
- #5 #1 NOT #4
- #6 limit #5 to embase
- #7 exp encephalomyelitis/ OR exp demyelinating disease/OR exp multiple sclerosis/ OR exp myelo optic neuropathy/ OR (multiple sclerosis OR neuromyelitis optica OR encephalomyelitis OR devic).ti,ab.
- #8 exp immunoglobulins/ OR exp intravenous/ OR (intravenous OR IV OR immunoglobulin).ti,ab.
- #9 #6 AND #7 AND #8
- #10 limit #9 to exclude medline journals

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (OvidSP)

- #1 multiple sclerosis.mp. OR exp multiple sclerosis/ OR demyelinating disease*.mp. OR demyelinating diseases/ OR transverse myelitis.mp. OR myelitis, transverse/ OR neuromyelitis optica.mp. OR optic neuritis.mp. OR optic neuritis/ OR encephalomyelitis acute disseminated.mp. OR encephalomyelitis, acute disseminated/ OR devic.mp.
- #2 immunoglobulins, intravenous/ OR (intravenous OR IV OR immunoglobulin*).mp.
- #3 #1 AND #2

Keogh (2011)

Date de la recherche : 27 octobre 2015

Limites : 2010 – ; anglais et français

Date de la mise à jour : 23 janvier 2017

MEDLINE (OvidSP)

- #1 (randomized controlled trial OR controlled clinical trial).pt. OR (randomized OR placebo OR randomly OR trial OR groups).ab. OR drug therapy.fs.
- #2 (animals NOT (animals AND humans)).sh.
- #3 #1 NOT #2

- #4 lambert-eaton myasthenic syndrome/ OR LEMS.mp. OR ((lambert AND eaton AND myasthen*) OR (lambert AND eaton AND syndrom*)).mp.
- #5 ex pyridines/ OR guanidine/ OR exp immunosuppressive agents/ OR exp Immunosuppression/ OR exp steroids/ OR azathioprine/ OR exp immunoglobulins/
- #6 (guanidin* OR pyridostigmin* OR aminopyridin* OR AP OR DAP OR diaminopyridin* OR immunosuppres* OR steroid* OR prednisolone OR azathioprine OR (intravenous AND immunoglobulin*) OR IVIG).mp.
- #7 #5 OR #6
- #8 #3 AND #4 AND #7

Embase (OvidSP)

- #1 crossover procedure/ OR double-blind procedure/ OR randomized controlled trial/ OR single-blind procedure/ OR clinical trial/ OR (random* OR factorial OR crossover* OR cross over* OR cross-over* OR placebo* OR (doubl* ADJ blind*) OR (singl* ADJ blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer*).tw.
- #2 human/ OR nonhuman/
- #3 1 NOT 2
- #4 1 AND human/
- #5 3 OR 4
- #6 eaton lambert syndrome/ OR LEMS.mp. OR ((lambert AND eaton AND myastheni*) OR (lambert AND eaton AND syndrome*)).mp.
- #7 exp pyridine derivative/ OR pyridostigmine/ OR 3,4 diaminopyridine/ OR guanidine/ OR exp immunosuppressive agent/ OR exp immunosuppressive treatment/ OR exp steroid/ OR azathioprine/ OR azathioprine derivative/ OR exp immunoglobulin/
- #8 (guanidin* OR pyridostigmin* OR aminopyridin* OR AP OR DAP OR diaminopyridin* OR immunosuppres* OR steroid* OR prednisolone OR azathioprine OR (intravenous AND immunoglobulin*) OR IVIG).mp.
- #9 #7 OR #8
- #10 #5 AND #6 AND #9

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (OvidSP)

- #1 lambert-eaton myasthenic syndrome/ OR (LEMS OR (lambert AND eaton)).mp.
- #2 exp pyridines/ OR guanidine/ OR exp immunosuppressive agents/ OR exp immunosuppression/ OR exp steroids/ OR azathioprine/ OR exp immunoglobulins/ OR (guanidin* OR pyridostigmin* OR aminopyridin* OR AP OR DAP OR diaminopyridin* OR immunosuppres* OR steroid* OR prednisolone OR azathioprine OR (intravenous AND immunoglobulin*) OR IVIG).mp.
- #3 #1 AND #2

Hughes (2014) / Indication syndrome de Guillain-Barré

Date de la recherche : 14 juillet 2015

Limites : 2014 - ; anglais et français

Date de la mise à jour : 23 janvier 2017

MEDLINE (OvidSP)

- #1 randomized controlled trial.pt. OR controlled clinical trial.pt. OR (randomized OR placebo OR randomly OR trial OR groups).ab. OR drug therapy.fs.
- #2 exp animals/ NOT humans.sh.
- #3 #1 NOT #2
- #4 guillain barre syndrome.tw. OR guillain-barre syndrome/
- #5 acute polyradiculoneuritis.mp. OR acute polyneuritis.tw.
- #6 polyneuropathies/ OR polyradiculoneuropathy/
- #7 (inflammatory ADJ5 neuropath*3).tw.
- #8 (inflammatory ADJ5 polyneuropath*3).tw.
- #9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 intravenous immunoglobulin*.mp. OR immunoglobulins, intravenous/
- #11 IVIG.tw.
- #12 intra venous immunoglobulin*.tw.
- #13 intravenous immune globulin*.tw.
- #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #15 #3 AND #9 AND #14

Embase (OvidSP)

- #1 crossover-procedure/ OR double-blind procedure/ OR randomized controlled trial/ OR single-blind procedure/ OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross over* OR cross-over* OR placebo* OR (doubl* ADJ blind*) OR (singl* ADJ blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer*).tw.
- #2 exp animals/
- #3 exp humans/
- #4 #2 NOT (#2 AND #3)
- #5 #1 NOT #4
- #6 limit #5 to embase
- #7 guillain barre syndrome.tw. OR guillain barre syndrome/
- #8 acute polyradiculoneuritis.mp. OR acute polyneuritis.tw.
- #9 polyneuropathies/ OR polyradiculoneuropathy/
- #10 (inflammatory ADJ5 neuropath*3).tw.
- #11 (inflammatory ADJ5 polyneuropath*3).tw.

- #12 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
- #13 immunoglobulin/iv
- #14 intravenous immunoglobulin.mp.
- #15 IVIG.tw.
- #16 intravenous drug administration/ AND exp immunoglobulin/
- #17 intravenous immune globulin*.tw.
- #18 intravenous immunoglobulin*.mp.
- #19 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
- #20 #6 AND #12 AND #19

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (OvidSP)

- #1 exp guillain-barre syndrome/
- #2 guillain barre.mp.
- #3 exp polyradiculoneuropathy/
- #4 (acute polyradiculoneuritis OR acute polyneuritis).mp.
- #5 (landry* ADJ ascending paralysis).mp.
- #6 (inflammatory ADJ (neuropathy OR (inflammatory ADJ neuropathies))).mp.
- #7 ((inflammatory ADJ polyneuropathy) OR (inflammatory ADJ polyneuropathies)).mp.
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 immunoglobulins, intravenous/
- #10 ((intravenous ADJ3 immunoglobulin) OR (intravenous ADJ3 immunoglobulins)).mp.
- #11 IVIG.mp.
- #12 #9 OR #10 OR #11
- #13 #8 AND #12

Rose (2015) / Indication myosite à corps d'inclusion

Date de la recherche : 27 octobre 2015

Limites : 2014 – ; anglais et français

Date de la mise à jour : 23 janvier 2017

MEDLINE (OvidSP)

- #1 (randomized controlled trial OR controlled clinical trial).pt. OR (randomized OR placebo OR randomly OR trial OR groups).ab. OR drug therapy.fs.
- #2 exp animals/ NOT humans.sh.
- #3 #1 NOT #2
- #4 exp myositis, inclusion body/ OR inclusion body myositis.tw.

- #5 #3 AND #4
- #6 remove duplicates from #5

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (OvidSP)

- #1 (inclusion body ADJ5 myositis).mp.
- #2 myositis, inclusion body/
- #3 #1 OR #2

Embase (OvidSP)

- #1 (crossover-procedure OR double-blind procedure OR single-blind procedure OR randomized controlled trial).sh OR (random* OR crossover* OR cross over* OR placebo* OR (doubl* ADJ blind*) OR allocat*).tw,ot. OR trial.ti.
- #2 (animal/ OR nonhuman/ OR animal experiment/) AND human/
- #3 animal/ OR nonanimal/ OR animal experiment/
- #4 #3 NOT #2
- #5 #1 NOT #4
- #6 limit #5 to embase
- #7 exp inclusion body myositis/ OR inclusion body myositis.tw.
- #8 #6 AND #7
- #9 remove duplicates from #8

Van Schaik (2009) / Indication neuropathie motrice multifocale

Date de la recherche : 22 janvier 2016

Limites : 2007 - ; anglais et français

Date de la mise à jour : 23 janvier 2017

MEDLINE (OvidSP)

- #1 (randomized controlled trials/ OR controlled clinical trials/ OR exp clinical trial/ OR random allocation/ OR double-blind method/ OR single-blind method/ OR placebos/ OR research design/ OR prospective studies/ OR intervention studies/ OR cross-over studies/ OR meta-analysis/) OR (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR clinical trial OR multicenter study OR meta analysis OR clinical trial phase i OR clinical trial phase ii OR clinical trial phase iii OR clinical trial phase iv).pt. OR ((clini\$ ADJ25 trial\$) OR ((singl\$ OR doubl\$ OR tripl\$ OR trebl\$) ADJ25 (blind\$ OR mask\$ OR dummy)) OR placebo\$ OR random\$ OR (meta?analys\$ OR systematic review\$) OR control).tw.
- #2 animal/
- #3 human/
- #4 #2 AND #3
- #5 #2 NOT #4
- #6 #1 NOT #5
- #7 inflammatory demyelinating.tw.

- #8 (polyradiculoneuropath\$3 OR polyneuropath\$3 OR polyneuritis OR polyradiculoneuritis).tw OR polyneuropathies/ OR Polyradiculoneuropathy/
- #9 chronic disease/ OR chronic disease.mp.
- #10 #7 AND #8 AND #9
- #11 CIDP.tw.
- #12 #10 OR #11
- #13 exp demyelinating diseases/ OR demyelinat\$3.tw.
- #14 ((inflammatory ADJ5 neuropath\$3) OR (inflammatory ADJ5 polyneuropath\$3)).tw.
- #15 #8 OR #14
- #16 #9 AND #13 AND #15
- #17 #12 OR #16
- #18 multifocal motor neuropath\$.mp.
- #19 #17 OR #18
- #20 exp motor neuron disease/ OR (amyotrophic lateral sclerosis OR motor neuron\$1 disease\$1 OR motoneuron\$1 disease\$1).tw. OR (mnd OR als).tw.
- #21 motor neuropath\$.tw.
- #22 #19 OR #20 OR #21
- #23 ganglioside gm1.tw.
- #24 nerve block.mp. OR exp nerve block/
- #25 exp immunoglobulins/
- #26 immunoglobulin\$.tw.
- #27 injections, intravenous/
- #28 intravenous.tw.
- #29 #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
- #30 #22 AND #29
- #31 #22 AND (#23 OR #24 OR ((#25 OR #26) AND (#27 OR #28)))
- #32 ((immune ADJ3 globulin\$) OR ivig).tw. OR (immunoglobulins ADJ3 intravenous).mp.
- #33 #22 AND (#23 OR #24 OR #32 OR (((#25 OR #26) AND #27) OR #28))
- #34 #6 AND #33

Embase (OvidSP)

- #1 (randomized controlled trials/ OR controlled clinical trials/ OR exp clinical trial/ OR random allocation/ OR double-blind method/ OR single-blind method/ OR placebos/ OR research design/ OR prospective studies/ OR intervention studies/ OR cross-over studies/ OR meta-analysis/) OR (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR clinical trial OR multicenter study OR meta analysis OR clinical trial phase i OR clinical trial phase ii OR clinical trial phase iii OR clinical trial phase iv).pt. OR ((clini\$ ADJ25 trial\$) OR ((singl\$ OR doubl\$ OR tripl\$ OR trebl\$) ADJ25 (blind\$ OR mask\$ OR dummy)) OR placebo\$ OR random\$ OR (meta?analys\$ OR systematic review\$) OR control).tw.

#2 animal/
 #3 human/
 #4 #2 AND #3
 #5 #2 NOT #4
 #6 #1 NOT #5
 #7 inflammatory demyelinating.tw.
 #8 (polyradiculoneuropath\$3 OR polyneuropath\$3 OR polyneuritis OR polyradiculoneuritis).tw. OR
 polyneuropathies/ OR polyradiculoneuropathy/
 #9 chronic disease/ OR chronic disease.mp.
 #10 #7 AND #8 AND #9
 #11 CIDP.tw.
 #12 #10 OR #11
 #13 exp demyelinating diseases/ OR demyelinat\$3.tw.
 #14 ((inflammatory ADJ5 neuropath\$3) OR (inflammatory ADJ5 polyneuropath\$3)).tw.
 #15 #8 OR #14
 #16 #9 AND #13 AND #15
 #17 #12 OR #16
 #18 multifocal motor neuropath\$.mp.
 #19 #17 OR #18
 #20 exp motor neuron disease/ OR (amyotrophic lateral sclerosis OR motor neuron\$1 disease\$1 OR
 motoneuron\$1 disease\$1).tw. OR (mnd OR als).tw.
 #21 motor neuropath\$.tw.

 #22 #19 OR #20 OR #21
 #23 ganglioside gm1.tw.
 #24 nerve block.mp. OR exp nerve block/
 #25 exp immunoglobulins/
 #26 immunoglobulin\$.tw.
 #27 injections, intravenous/
 #28 intravenous.tw.
 #29 #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
 #30 #22 AND #29
 #31 #22 AND (#23 OR #24 OR ((#25 OR #26) AND (#27 OR #28)))
 #32 ((immune ADJ3 globulin\$) OR ivig).tw. OR (immunoglobulins ADJ3 intravenous).mp.
 #33 #22 AND (#23 OR #24 OR #32 OR (((#25 OR #26) AND #27) OR #28))
 #34 #6 AND #33

Questions 1 et 2 : Efficacité et innocuité des IgIV, revues systématiques ad hoc

Date de la recherche : 14 janvier 2016

Limites : 2005 - ; anglais et français

Date de la mise à jour : 20 janvier 2017

PubMed (NLM)

- #1 adrenoleukodystrophy[mh:noexp] OR alzheimer disease[mh] OR amyotrophic lateral sclerosis[mh:noexp] OR anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[mh] OR autistic disorder[mh:noexp] OR diabetic neuropathies[mh:noexp] OR encephalitis[mh] OR encephalomyelitis, acute disseminated[mh:noexp] OR limbic encephalitis[mh] OR neuromyelitis optica[mh] OR opsoclonus-myoclonus syndrome[mh:noexp] OR paraproteinemias[mh:noexp] OR pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections[nm] OR POEMS syndrome[mh] OR polyneuropathies[mh:noexp] OR stiff-person syndrome[mh:noexp]
- #2 immunoglobulins, intravenous/administration and dosage OR immunoglobulins, intravenous/adverse effects OR immunoglobulins, intravenous/contraindications OR immunoglobulins, intravenous/drug effects OR immunoglobulins, intravenous/economics OR immunoglobulins, intravenous/pharmacology OR immunoglobulins, intravenous/pharmacokinetics OR immunoglobulins, intravenous/standards OR immunoglobulins, intravenous/therapeutic use
- #3 (acute[tiab] AND disseminated[tiab] AND encephal*[tiab]) OR adrenoleukodystrophy[tiab] OR adrenomyeloneuropathy[tiab] OR alzheimer*[tiab] OR (amyotrophic[tiab] AND lateral[tiab] AND sclerosis[tiab]) OR autis*[tiab] OR anti-N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephal*[tiab] OR (anti-NMDA[tiab] AND receptor[tiab]) OR (anti-N-methyl[tiab] AND receptor[tiab] AND encephalitis[tiab]) OR autoimmune encephal*[tiab] OR auto-immune encephal*[tiab] OR (diabetic[tiab] AND (neuropath*[tiab] OR neuralgia*[tiab] OR polyneuropath*[tiab] OR mononeuropath*[tiab] OR amyotrop*[tiab])) OR gehrig*[tiab] OR guam[tiab] OR (limbic[tiab] AND encephal*[tiab]) OR neuromyelitis optica[tiab] OR pandas[tiab] OR (paraneoplastic[tiab] AND neuropath*[tiab]) OR (paraproteinem*[tiab] AND neuropath*[tiab]) OR (pediatric[tiab] AND autoimmune[tiab] AND neuropsychiatric[tiab] AND streptococcal[tiab]) OR poems[tiab] OR ((postexanthem*[tiab] OR post-exanthe*[tiab]) AND encephal*[tiab]) OR rasmussen[tiab] OR stiff-man[tiab] OR stiffman[tiab] OR stiff-person*[tiab] OR (senile[tiab] AND dementia[tiab]) OR (vaccin*[tiab] AND encephal*[tiab])
- #4 IVIG[tiab] OR (immune[tiab] AND globin*[tiab]) OR immunoglobulin*[tiab] OR (immune[tiab] AND globulin*[tiab]) OR immunoglobulin*[tiab] OR immunogammaglobulin*[tiab] OR (immuno[tiab] AND globin*[tiab]) OR immunoglobulin*[tiab] OR (immuno[tiab] AND globulin*[tiab]) OR immunoglobulin*[tiab]
- #5 administ*[tiab] OR dosage[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR efficacy[tiab] OR effective*[tiab] OR efficient[tiab] OR efficacious[tiab] OR benefi*[tiab] OR promise*[tiab] OR (adverse[tiab] AND event*[tiab]) OR (adverse[tiab] AND effect*[tiab]) OR (adverse[tiab] AND reaction*[tiab]) OR injurious effect*[tiab] OR undesirable effect*[tiab] OR undesired effect*[tiab] OR negative effect*[tiab] OR negative consequence*[tiab] OR unintended consequence*[tiab] OR unintended effect*[tiab] OR systemic reaction*[tiab] OR side effect*[tiab] OR optimal use[tiab] OR recommend*[tiab] OR favourable[tiab] OR favorable[tiab] OR satisf*[tiab] OR improv*[tiab] OR potential effect*[tiab] OR consider*[tiab] OR safe[tiab] OR safety[tiab] OR tolera*[tiab] OR complication*[tiab] OR contraindicat*[tiab] OR counterindicat*[tiab] OR fail*[tiab] OR standard[tiab] OR standards[tiab] OR criteria*[tiab] OR guideline*[tiab] OR therap*[tiab] OR treatment*[tiab] OR disease management[tiab] OR diseases management[tiab]
- #6 ((#1 AND #2) OR (#3 AND #4) AND #5)

Embase (OvidSP)

- # 1 acute disseminated encephalomyelitis/ OR adrenoleukodystrophy/ OR alzheimer disease/ OR allergic encephalitis/ OR amyotrophic lateral sclerosis/ OR anti n methyl d aspartate receptor encephalitis/ OR autism/ OR diabetic neuropathy/ OR encephalitis/ OR myelooptic neuropathy/ OR opsoclonus myoclonus syndrome/ OR paraneoplastic neuropathy/ OR paraproteinemia/ OR POEMS syndrome/ OR polyneuropathy/ OR rasmussen syndrome/ OR stiff man syndrome/
- #2 (acute disseminated encephalomyelitis OR adrenoleukodystroph* OR amyotrophic lateral sclerosis OR alzheimer OR autis* OR (anti-NMDA ADJ2 receptor) OR (anti-N-methyl ADJ receptor ADJ encephalitis) OR autoimmune encephal* OR auto-immune encephal* OR (diabetic ADJ2 (neuropath* OR neuralgia* OR polyneuropath* OR mononeuropath* OR amyotrop*)) OR gehrig* OR guam OR (limbic ADJ3 encephalitis) OR neuromyelitis optica OR opsoclonus myoclonus OR pandas OR (paraneoplastic ADJ2 neuropath*) OR (paraproteinem* ADJ10 neuropath*) OR (pediatric ADJ autoimmune ADJ neuropsychiatric ADJ4 streptococcal) OR poems OR rasmussen OR stiff-man OR stiffman OR stiff-person*).ti,ab.
- #3 immunoglobulin/ae, ad, do, dt, to, iv, pe, pk, sc [adverse drug reaction, drug administration, drug dose, drug therapy, drug toxicity, intravenous drug administration, subcutaneous drug administration]
- #4 immunoglobulin/
- #5 adverse drug reaction/ OR side effect/ OR drug contraindication/ OR exp drug therapy/ OR drug efficacy/ OR drug effect/
- #6 (IVIG OR ((immune OR immuno) ADJ3 (globulin* OR globin*)) OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin*).ti,ab.
- #7 (administ* OR dosage OR dose* OR dosing OR efficacy OR effective* OR efficient OR efficacious OR promise* OR ((adverse OR injurious OR negative OR undesirable OR undesired OR unintended OR side OR potential OR systemic) ADJ2 (event* OR effect* OR reaction* OR consequence*)) OR optimal use* OR recommend* OR favourable OR satisf* OR improv* OR consider* OR safe OR safety OR tolera* OR complication* OR contraindicat* OR counterindicat* OR fail* OR standard OR standards OR criteria* OR guideline* OR therap* OR treatment* OR disease management OR diseases management).ti,ab.
- #8 #1 OR #2
- #9 #4 AND #5
- #10 #3 OR #9
- #11 #6 AND #7
- #12 #8 AND #10 AND #11
- #13 (case report/ OR editorial/ OR letter/)
- #14 #12 NOT #13
- #15 limit #14 to (conference abstract OR conference paper OR conference proceeding OR "conference review")
- #16 #14 NOT #15
- #17 limit #16 to embase

EBM Reviews – Cochrane Database of Sytematic Reviews (OvidSP)

- #1 (acute disseminated encephalomyelitis OR adrenoleukodystroph* OR amyotrophic lateral sclerosis OR alzheimer OR autism* OR (anti-NMDA ADJ2 receptor) OR (anti-N-methyl ADJ receptor ADJ encephalitis) OR autoimmune encephal* OR auto-immune encephal* OR (diabetic ADJ2 (neuropath* OR neuralgia* OR polyneuropath* OR mononeuropath* OR amyotrop*)) OR gehrig* OR guam OR (limbic ADJ3 encephalitis) OR neuromyelitis optica OR opsoclonus myoclonus OR pandas OR (paraneoplastic ADJ2 neuropath*) OR (paraproteinem* ADJ10 neuropath*) OR (pediatric ADJ autoimmune ADJ neuropsychiatric ADJ4 streptococcal) OR poems OR rasmussen OR stiff-man OR stiffman OR stiff-person*).mp.
- #2 (IVIG OR ((immune OR immuno) ADJ3 (globulin* OR globin*)) OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin*).ti,ab.
- #3 #1 AND #2

EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects (OvidSP)

- #1 (acute disseminated encephalomyelitis OR adrenoleukodystroph* OR amyotrophic lateral sclerosis OR alzheimer OR autism* OR (anti-NMDA ADJ2 receptor) OR (anti-N-methyl ADJ receptor ADJ encephalitis) OR autoimmune encephal* OR auto-immune encephal* OR (diabetic ADJ2 (neuropath* OR neuralgia* OR polyneuropath* OR mononeuropath* OR amyotrop*)) OR gehrig* OR guam OR (limbic ADJ3 encephalitis) OR neuromyelitis optica OR opsoclonus myoclonus OR pandas OR (paraneoplastic ADJ2 neuropath*) OR (paraproteinem* ADJ10 neuropath*) OR (pediatric ADJ autoimmune ADJ neuropsychiatric ADJ4 streptococcal) OR poems OR rasmussen OR stiff-man OR stiffman OR stiff-person*).mp.
- #2 (IVIG OR ((immune OR immuno) ADJ3 (globulin* OR globin*)) OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin*).mp.
- #3 #1 AND #2

EBM Reviews – Health Technology Assessment (OvidSP)

- #1 (acute disseminated encephalomyelitis OR adrenoleukodystroph* OR amyotrophic lateral sclerosis OR alzheimer OR autism* OR (anti-NMDA ADJ2 receptor) OR (anti-N-methyl ADJ receptor ADJ encephalitis) OR autoimmune encephal* OR auto-immune encephal* OR (diabetic ADJ2 (neuropath* OR neuralgia* OR polyneuropath* OR mononeuropath* OR amyotrop*)) OR gehrig* OR guam OR (limbic ADJ3 encephalitis) OR neuromyelitis optica OR opsoclonus myoclonus OR pandas OR (paraneoplastic ADJ2 neuropath*) OR (paraproteinem* ADJ10 neuropath*) OR (pediatric ADJ autoimmune ADJ neuropsychiatric ADJ4 streptococcal) OR poems OR rasmussen OR stiff-man OR stiffman OR stiff-person*).mp.
- #2 (IVIG OR ((immune OR immuno) ADJ3 (globulin* OR globin*)) OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin*).mp.
- #3 #1 AND #2

CINAHL (EBSCO)

- #1 TI (acute disseminated encephalomyelitis OR adrenoleukodystroph* OR amyotrophic lateral sclerosis OR alzheimer OR autism* OR (anti-NMDA N2 receptor) OR (anti-N-methyl N receptor N encephalitis) OR autoimmune encephal* OR auto-immune encephal*) OR (diabetic N2 (neuropath* OR neuralgia* OR polyneuropath* OR mononeuropath* OR amyotrop*)) OR gehrig* OR guam OR (limbic N3 encephalitis) OR neuromyelitis optica OR opsoclonus myoclonus OR pandas OR (paraneoplastic N2 neuropath*) OR (paraproteinem* N10 neuropath*) OR (pediatric N autoimmune N neuropsychiatric N streptococcal) OR poems OR rasmussen OR stiff-

- man OR stiffman OR stiff-person*) OR AB (acute disseminated encephalomyelitis OR adrenoleukodystroph* OR amyotrophic lateral sclerosis OR alzheimer OR autism* OR (anti-NMDA N2 receptor) OR (anti-N-methyl N receptor N encephalitis) OR autoimmune encephal* OR autoimmune encephal*) OR (diabetic N2 (neuropath* OR neuralgia* OR polyneuropath* OR mononeuropath* OR amyotrop*)) OR gehrig* OR guam OR (limbic N3 encephalitis) OR neuromyelitis optica OR opsoclonus myoclonus OR pandas OR (paraneoplastic N2 neuropath*) OR (paraproteinem* N10 neuropath*) OR (pediatric N autoimmune N neuropsychiatric N streptococcal) OR poems OR rasmussen OR stiff-man OR stiffman OR stiff-person*)
- #2 TI (IVIG OR ((immune OR immuno) N3 (globulin* OR globin*)) OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin*) OR AB (IVIG OR ((immune OR immuno) N3 (globulin* OR globin*)) OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin*)
- #3 #1 AND #2

Questions 3 et 4 : Efficacité et innocuité des IgSC

Date de la recherche : 3 juin 2016

Limites : 2005 - ; anglais et français

Date de la mise à jour : 25 janvier 2017

PubMed (NLM)

- #1 injections, subcutaneous[majr] AND immunoglobulins[majr]
- #2 (immune[ti] AND globin*[ti]) OR immunoglobulin*[ti] OR (immune[ti] AND globulin*[ti]) OR immunoglobulin*[ti] OR immunoglobulin*[ti] OR (immuno[ti] AND globin*[ti]) OR immunoglobulin*[ti] OR (immuno[ti] AND globulin*[ti]) OR immunoglobulin*[ti]
- #3 subcutaneous[ti]
- #4 #1 OR (#2 AND #3)

Embase (OvidSP)

- #1 exp *immunoglobulin/
- #2 exp *subcutaneous drug administration/
- #3 (((immune OR immuno) ADJ3 (globulin* OR globin*)) OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin*).ti.
- #4 subcutaneous.ti.
- #5 (#1 AND #2) OR (#3 AND #4)
- #6 remove duplicates from #5

EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews (OvidSP)

- #1 (((immune OR immuno) ADJ3 (globulin* OR globin*)) OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin*).ti,ab.
- #2 subcutaneous.ti,ab.
- #3 #1 AND #2

Littérature grise

Date de la consultation des sites : juillet 2015

Limites : 2012 - ; anglais et français

Date de la mise à jour : 25 janvier 2017

Évaluation des technologies en santé (ÉTS), guides de pratique et organismes gouvernementaux

International

- Guidelines International Network (G-I-N) (www.g-i-n.net)
- International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (<http://www.inahta.org>)

Canada

- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (<http://www.cadth.ca/fr>)
- Health Quality Council of Alberta (HQCA), Alberta (<http://www.hqca.ca>)
- Health Quality Ontario (HQO), Ontario (<http://www.hqontario.ca/accueil>)
- Infobanque de l'AMC (<http://www.cma.ca>)
- Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) (<https://www.cihi.ca/fr>)
- Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES), Ontario (<http://www.ices.on.ca/>)
- Institute of Health Economics (IHE), Alberta (<http://www.ihe.ca/>)

États-Unis

- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (<http://www.icsi.org/>)
- National Guideline Clearinghouse (NGC) (<http://guideline.gov/>)

Australie et Nouvelle-Zélande

- National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australie (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/>)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) (<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>)

Royaume-Uni

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (<https://www.york.ac.uk/crd/>)
- NHS Evidence (<https://www.evidence.nhs.uk/>)
- NHS Healthcare Improvement Scotland (<http://www.healthcareimprovementscotland.org/>)
- NHS National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment Programme (<http://www.nihr.ac.uk/funding-and-support/funding-for-research-studies/funding-programmes/health-technology-assessment/>)
- NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk>)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk>)

France

- Haute Autorité de Santé (HAS) (<http://www.has-sante.fr/portail/jcms/1249588/fr/accueil>)

Sociétés, organisations et associations

- Société canadienne du sang (<https://blood.ca/fr>)
- Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins (<http://www.nacblood.ca/>)
- BC Provincial Blood Coordinating Office (<http://www.pbco.ca/>)
- Réseau régional ontarien de coordination du sang (<http://transfusionontario.org/fr/>)
- American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>)

Autres sites consultés

- The New York Academy of Medicine Grey Literature Report (<http://www.greylit.org/>)

Moteur de recherche

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

ANNEXE B

Critères d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Quatre critères d'appréciation ont été établis pour juger de la qualité des données scientifiques (tableau B-1)

Les limites méthodologiques des études

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

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

Tableau B-1. Formulaire d’appréciation de la qualité des données scientifiques

Critères d’appréciation	Appréciation
<p>Limites méthodologiques des études</p> <ul style="list-style-type: none"> • La quantité d’études incluses dans la synthèse de données • Le plan d’étude optimal pour répondre à la question d’évaluation • Le risque de biais/respect des critères méthodologiques • La précision (taille de l’échantillon optimale et puissance statistique) 	<p>Limites faibles</p> <p>Limites modérées</p> <p>Limites élevées</p>
<p>Cohérence/fiabilité (<i>dependability</i>)</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>Cohérent</p> <p>Incohérent</p> <p>Non applicable</p>
<p>Impact clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> • La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures • L’atteinte des objectifs d’intervention 	<p>Impact élevé</p> <p>Impact modéré</p> <p>Aucun impact</p>
<p>Généralisabilité/transférabilité</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>Généralisable/transférable</p> <p>Adaptable</p> <p>Non généralisable/non transférable</p>

Tableau B-2 Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité, 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 cohorte ; étude cas témoin ; série temporelle interrompue avec un groupe témoin.	Série de cas avec des résultats soit post-test soit pré-test/post-test
Innocuité d'une intervention	Revue systématique des études de cohortes ou des essais contrôlés	Série de cas	Étude de cas
	Étude de cohorte ; étude cas/témoin ; essai clinique à répartition aléatoire		
Recommandations pour la pratique	Revue systématique des guides de pratique	Guide de pratique dont les recommandations sont basées sur une synthèse narrative des données	Protocoles de soins
	Guide de pratique dont les recommandations sont basées sur une synthèse systématique des données	Consensus d'experts et lignes directrices	Opinion d'experts

ANNEXE C

Sélection des études

Tableau C-1. Liste des 9 revues systématiques Cochrane sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV ayant fait l'objet d'une mise à jour par l'INESSS

Références (auteur, année)	Pathologie
Eftimov <i>et al.</i> , 2013	PIDC
Gajdos <i>et al.</i> , 2012	Myathénie grave
Giometto <i>et al.</i> , 2012	Neuropathie paranéoplasique
Gordon <i>et al.</i> , 2012	Dermatomyosite, Polymyosite
Gray <i>et al.</i> , 2010	Sclérose en plaques
Keogh <i>et al.</i> , 2011	Syndrome myasthénique Lambert-Eaton
Hughes <i>et al.</i> , 2014	Syndrome de Guillain-Barré
Rose <i>et al.</i> , 2015	Myosite à corps d'inclusion
Van Schaik <i>et al.</i> , 2005	Neuropathie motrice multifocale

Figure C-1. Diagramme de flux – Mise à jour des 9 revues systématiques Cochrane sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV (questions 1 et 2)

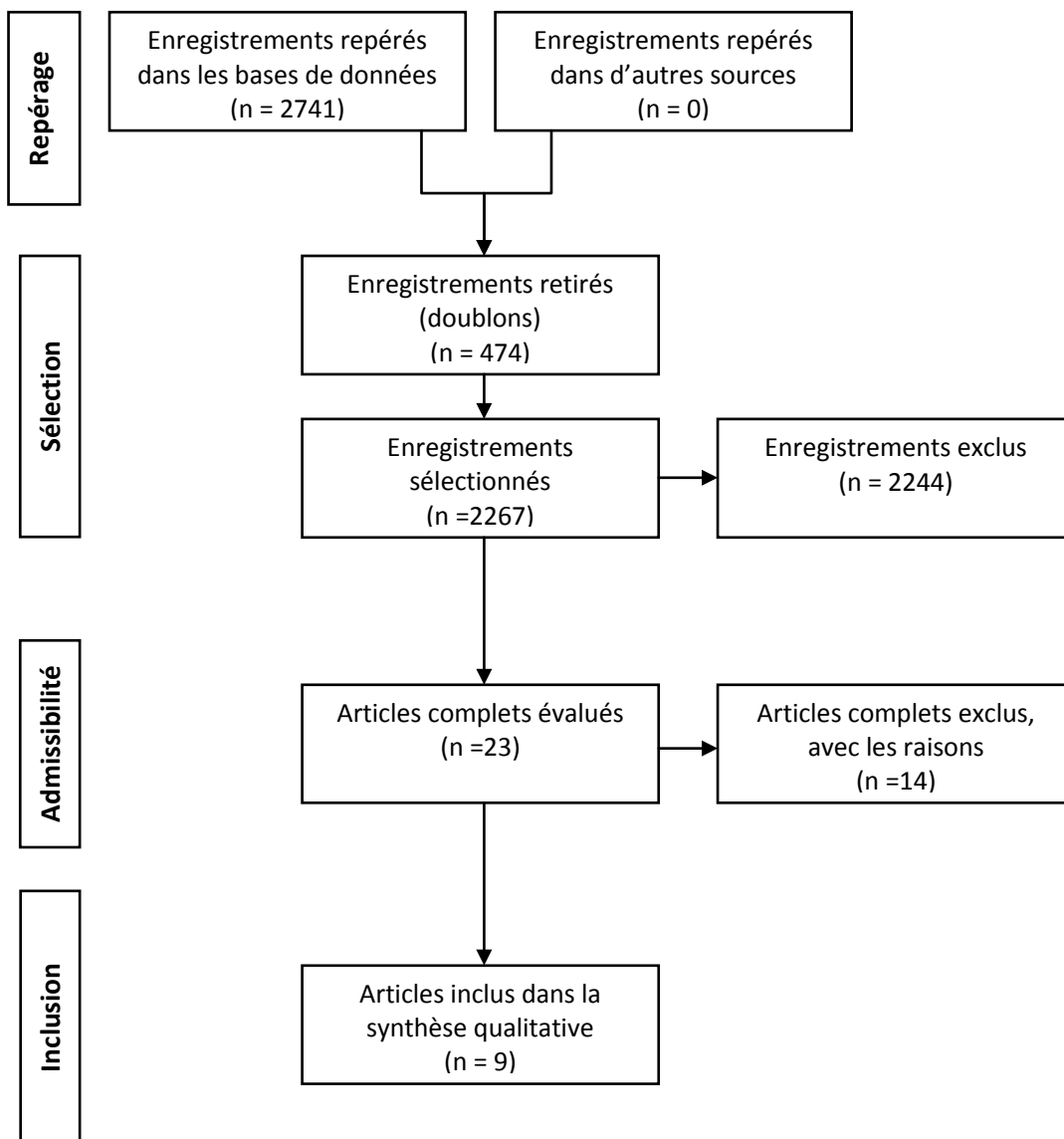


Tableau C-2. Liste des 9 articles inclus sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV à partir des mises à jour des revues systématiques Cochrane

Références (auteur, année)	Indication
Alipour-Faz <i>et al.</i> , 2017	Myasthénie grave
Barnett <i>et al.</i> , 2013	Myasthénie grave
Chaudhuri <i>et al.</i> , 2014	Syndrome de Guillain-Barré
Hahn <i>et al.</i> , 2013	Neuropathie motrice multifocale
Jones <i>et al.</i> , 2016	Myosite à corps d'inclusion (dysphagie)
Miyasaka <i>et al.</i> , 2012	Dermatomyosite / Polymyosite
Oaklander <i>et al.</i> , 2017	PIDC
Olyaeemanesh <i>et al.</i> , 2016	Sclérose en plaques
Tramacere <i>et al.</i> , 2015	Sclérose en plaques

Tableau C-3. Liste des 14 articles exclus sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV à partir des mises à jour des revues systématiques Cochrane parmi les 23 articles complets évalués, et raisons de leur exclusion

Références (auteur, année)	Indication	Raisons d'exclusion
Berger <i>et al.</i> , 2014	Sclérose en plaques	Ne traite pas de l'efficacité des IgIV
Camdessanche, 2007	PIDC	Résumé de conférence
Charra <i>et al.</i> , 2014	Syndrome de Guillain-Barré	Allocation aux groupes non aléatoire
Enk <i>et al.</i> , 2016	Myopathies inflammatoires	Lignes directrices non basées sur une revue systématique (opinion d'experts)
Hoa et Hudson, 2016	Myopathies inflammatoires	Revue systématique qui n'inclut pas uniquement des essais cliniques à répartition aléatoire
Imai <i>et al.</i> , 2015	Myasthénie grave	L'effet des IgIV est évalué en association à d'autres agents
Mulhearn et Bruce, 2015	Myopathies inflammatoires	Revue narrative
Ortiz-Salas <i>et al.</i> , 2016	Myasthénie grave et syndrome de Guillain-Barré	Revue systématique qui n'inclut pas uniquement des essais cliniques à répartition aléatoire
Saltychev <i>et al.</i> , 2015	Myosite à corps d'inclusion	Revue systématique qui n'inclut pas uniquement des essais cliniques à répartition aléatoire
Umapathi <i>et al.</i> , 2015	Neuropathie motrice multifocale	Immunoglobulines non étudiées (exclues du protocole)
Vermaak <i>et al.</i> , 2015	Dermatomyosite et polymyosite	Résultats insuffisamment détaillés concernant les IgIV. Aucun nouvel essai

Références (auteur, année)	Indication	Raisons d'exclusion
		clinique à répartition aléatoire identifié par rapport à la revue systématique Cochrane de Gordon <i>et al.</i> , 2012.
Vitaliti <i>et al.</i> , 2015	Troubles neurodégénératifs pédiatriques	Revue sur les aspects translationnels en neuroimmunologie
Ye <i>et al.</i> , 2015	Syndrome de Guillain-Barré	Allocation aux groupes non aléatoire
Zare-Shahabadi <i>et al.</i> , 2015	Sclérose en plaques	Revue narrative

Figure C-2. Diagramme de flux –Revue systématique *ad hoc* sur l’efficacité et l’innocuité des IgIV (questions 1 et 2)

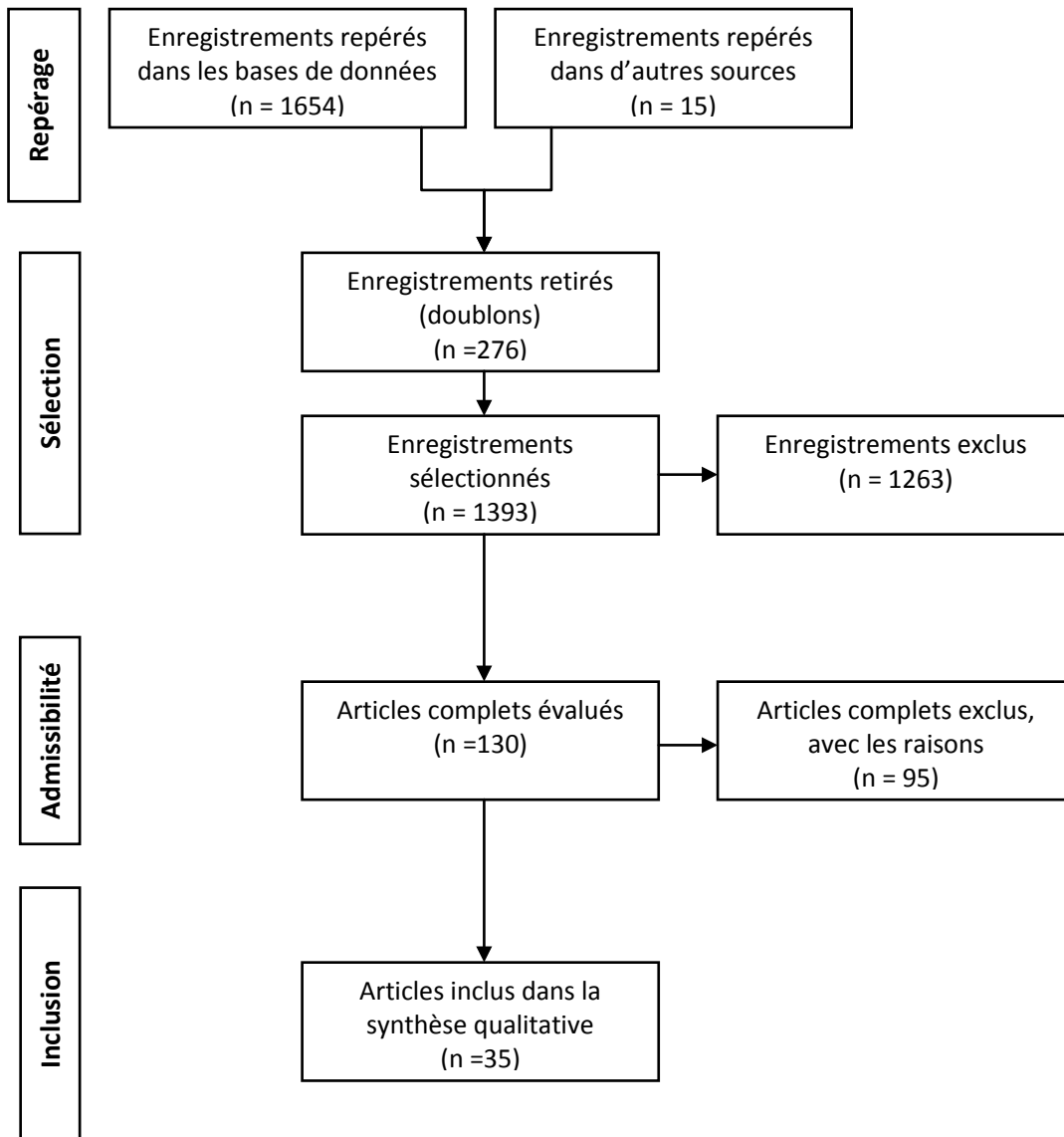


Tableau C-4. Liste des 35 articles inclus sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV recensés dans les revues systématiques *ad hoc*

Références (auteur, année)	Indication
Armangue <i>et al.</i> , 2013	Encéphalite auto-immune
Bakker et Metz, 2004	Neuromyéélite optique
Bien <i>et al.</i> , 2013	Encéphalite de Rasmussen
Boris <i>et al.</i> , 2006	Trouble du spectre de l'autisme
Brenton <i>et al.</i> , 2016	Encéphalite auto-immune
Cantinaux <i>et al.</i> , 2006	Syndrome de la personne raide
Chakrabarty <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite auto-immune
ClinicalTrials.gov, 2009	Maladie d'Alzheimer
Dalmau <i>et al.</i> , 2008	Encéphalite auto-immune
De Montmollin <i>et al.</i> , 2017	Encéphalite auto-immune
Elsone <i>et al.</i> , 2014	Neuromyéélite optique
Florance <i>et al.</i> , 2009	Encéphalite auto-immune
Gnanapavan <i>et al.</i> , 2011	Syndrome de la personne raide
Hacohen <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite auto-immune
Iizuka <i>et al.</i> , 2016	Encéphalite auto-immune
Irani <i>et al.</i> , 2010	Encéphalite auto-immune
Jonch <i>et al.</i> , 2012	Adrénoleucodystrophie
Kawagashira <i>et al.</i> , 2010	Neuropathie diabétique
Kawagashira <i>et al.</i> , 2007	Neuropathie diabétique
Kile <i>et al.</i> , 2017	Maladie d'Alzheimer
Koul <i>et al.</i> , 2010	Encéphalite de Rasmussen
Kupila <i>et al.</i> , 2011	Encéphalite de Rasmussen
Lin <i>et al.</i> , 2012	Neuromyéélite optique
Magraner <i>et al.</i> , 2013	Neuromyéélite optique
Okada <i>et al.</i> , 2007	Neuromyéélite optique
Ravaglia <i>et al.</i> , 2007	Encéphalomyélite aigüe disséminée
Sartori <i>et al.</i> , 2015	Encéphalite auto-immune
Tamburin et Zanette, 2009	Neuropathie diabétique
Titulaer <i>et al.</i> , 2013	Encéphalite auto-immune
Tosun <i>et al.</i> , 2009	Encéphalomyélite aigüe disséminée
Viswanathan <i>et al.</i> , 2015	Neuromyéélite optique

Références (auteur, année)	Indication
Williams <i>et al.</i> , 2016	PANDAS
Wright <i>et al.</i> , 2015	Encéphalite auto-immune
Zekeridou <i>et al.</i> , 2015	Encéphalite auto-immune
Zhang <i>et al.</i> , 2017	Encéphalite auto-immune

Tableau C-5. Liste des 95 articles exclus sur l'efficacité et l'innocuité des IgIV recensés dans les revues systématiques ad hoc parmi les 130 articles complets évalués, et raisons de leur exclusion

Références (auteur, année)	Indication	Raisons d'exclusion
Absoud <i>et al.</i> , 2015	Neuromyérite optique	Protocole d'ECRA sans résultats disponibles
Afzal <i>et al.</i> , 2014	Syndrome opsomyoclonique	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
Al-Ajlan <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Al-Futaisi <i>et al.</i> , 2007	ADEM	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
Arai <i>et al.</i> , 2014	Maladie d'Alzheimer	ECRA phase II, IgIV versus placebo, mais résultats uniquement sur tolérance (étude de dose)
Arino <i>et al.</i> , 2016	Encéphalite auto-immune	Anti-LH1 exclusivement (NMDAR exclus)
Bhandari, 2012	Syndrome opsomyoclonique	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
Bashiri <i>et al.</i> , 2016	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Bernard <i>et al.</i> , 2008	ADEM	Patients avec diagnostic mixte Guillain-Barré et ADEM
Bichuetti <i>et al.</i> , 2012	Neuromyérite optique	Résumé uniquement
Breese <i>et al.</i> , 2010	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Brunner <i>et al.</i> , 2013	Polyneuropathie des soins intensifs	L'intervention (IgIV enrichie en IgM) n'est pas disponible au Québec
Byun <i>et al.</i> , 2016	Encéphalite auto-immune	Données insuffisamment différenciées pour NMDAR et IgIV (inclus autres types d'encéphalites auto-immunes)
Calvo <i>et al.</i> , 2010	Sclérose latérale amyotrophique	Pas une étude primaire
Cantarín-Extremera <i>et al.</i> , 2013	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Casanova-Gracia <i>et al.</i> , 2012	Encéphalite auto-immune	Langue espagnole
Cristina Gonzalez-Toro <i>et al.</i> , 2013	Encéphalite auto-immune	Langue espagnole

Dalakas, 2005	Syndrome de la personne raide	Publication des résultats d'une étude déjà publiés en 2001
Dalakas, 2006	Maladie d'Alzheimer	Pas une étude primaire
Dalakas, 2006	Syndrome de la personne raide	Pas une étude primaire
Devi <i>et al.</i> , 2008	Maladie d'Alzheimer	Devis d'étude non adapté : analyse rétrospective de deux études précédemment publiées
Dodel <i>et al.</i> , 2013	Maladie d'Alzheimer	ECRA phase II, IgIV versus placebo, mais paramètre de résultat principal non clinique
Domingo-Santos <i>et al.</i> , 2016	Neuromyérite optique	Pas une étude primaire
Egwuonwu <i>et al.</i> , 2010	Syndrome de la personne raide	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
Elsone <i>et al.</i> , 2014	Neuromyérite optique	Résumé uniquement
Erol <i>et al.</i> , 2013	ADEM	Absence de description de l'évolution des patients sous traitement par IgIV
<i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i> , 2006	Neuropathie paraprotéïnémique IgM	Pas une étude primaire
Farhood <i>et al.</i> , 2016	PANDAS	Revue systématique ayant inclus les mêmes études que la présente revue
Filit <i>et al.</i> , 2009	Maladie d'Alzheimer	IgIV utilisées en prévention et non en traitement
Finne-Lenoir <i>et al.</i> , 2013	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Gelmont <i>et al.</i> , 2016	Maladie d'Alzheimer	Absence de résultat d'efficacité
Girija <i>et al.</i> , 2010	ADEM	Information insuffisante sur l'évolution des cas sous traitement par IgIV
Gold <i>et al.</i> , 2006	Neuropathie paraprotéïnémique IgM	Revue narrative
Goldberg <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Goodman, 2010	Maladie d'Alzheimer	Pas une étude primaire
Gorshtein <i>et al.</i> , 2005	Neuropathie paraprotéïnémique IgM	Revue narrative
Hassan <i>et al.</i> , 2008	Syndrome opsomyoclonique	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
He <i>et al.</i> , 2015	Maladie d'Alzheimer	Protocole de revue Cochrane
Holmes <i>et al.</i> , 2013	Maladie d'Alzheimer	Pas une étude primaire
Houtrow <i>et al.</i> , 2012	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Huang <i>et al.</i> , 2016	Encéphalite auto-immune	Absence de description des résultats selon le traitement reçu

Incecik <i>et al.</i> , 2013	ADEM	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
Iro <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite de Rasmussen	Protocole de revue Cochrane
Kashyape <i>et al.</i> , 2012	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Kieseier <i>et al.</i> , 2008	Neuropathie paraprotéïnémique IgM	Revue narrative
Kumar <i>et al.</i> , 2013	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Kumar <i>et al.</i> , 2016	Syndrome de la personne raide	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
Kuo <i>et al.</i> , 2012	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Kuwabara <i>et al.</i> , 2012	POEMS	Revue Cochrane qui ne porte pas sur IgIV
Labate <i>et al.</i> , 2013	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Laino, 2005	Maladie d'Alzheimer	Pas une étude primaire
Lamale-Smith <i>et al.</i> , 2015	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Le Moigno <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Leen <i>et al.</i> , 2008	Syndrome opsomyoclonique	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
Lu, Keilson 2006	ADEM	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
Magley <i>et al.</i> , 2012	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Maqbool <i>et al.</i> , 2011	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Mariotto <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Martin-Viota <i>et al.</i> , 2012	Encéphalite auto-immune	Langue espagnole
Mathis <i>et al.</i> , 2015	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Matoq <i>et al.</i> , 2015	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Mazzi <i>et al.</i> , 2008	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Millichap <i>et al.</i> , 2011	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Mirza <i>et al.</i> , 2011	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Nagappa <i>et al.</i> , 2016	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant ayant reçu des IgIV (N < 10)
Nasky <i>et al.</i> , 2008	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Nobile-Orazio <i>et al.</i> , 2005	Neuropathie paraprotéïnémique IgM	Revue narrative
Nolan <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Nosadini <i>et al.</i> , 2015	Encéphalite auto-immune	Revue systématique sans détail de la méthodologie utilisée

Nunez-Enamorado <i>et al.</i> , 2012	Encéphalite auto-immune	Langue espagnole
Raha <i>et al.</i> , 2012	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Ramanathan <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Relkin <i>et al.</i> , 2009	Maladie d'Alzheimer	Devis d'étude : étude de dose de phase I, sans groupe témoin
Reyes-Botero <i>et al.</i> , 2011	Encéphalite auto-immune	Langue espagnole
Rozier <i>et al.</i> , 2016	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Sadek <i>et al.</i> , 2016	ADEM	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
Safadieh et Dabbagh, 2013	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Salvucci <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Schneider <i>et al.</i> , 2006	Trouble du spectre de l'autisme	Ig administrée par voie orale et non IV
Shah <i>et al.</i> , 2011	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Sharma <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Simons <i>et al.</i> , 2015	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Sühs <i>et al.</i> , 2015	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Suppiej <i>et al.</i> , 2016	Encéphalite auto-immune	Aucune donnée spécifique sur IgIV. Échanges plasmatiques est le seul traitement individuel étudié
Suthar <i>et al.</i> , 2016	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Takahashi <i>et al.</i> , 2013	Encéphalite de Rasmussen	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
Uchino <i>et al.</i> , 2011	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Wang <i>et al.</i> , 2015	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Wang <i>et al.</i> , 2015	Encéphalite auto-immune	Revue systématique de qualité méthodologique insuffisante
Weaver <i>et al.</i> , 2016	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Weng <i>et al.</i> , 2006	ADEM	Traitement multimodal, impossible d'isoler effet des IgIV
Yau et Fung, 2013	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Yoga <i>et al.</i> , 2014	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Zehry <i>et al.</i> , 2012	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)
Zhao-hui <i>et al.</i> , 2012	ADEM	Langue chinoise
Zhou et Yang, 2015	Encéphalite auto-immune	Effectif insuffisant (N < 10)

Figure C-3. Diagramme de flux – Efficacité et innocuité des IgSC (questions 3 et 4)

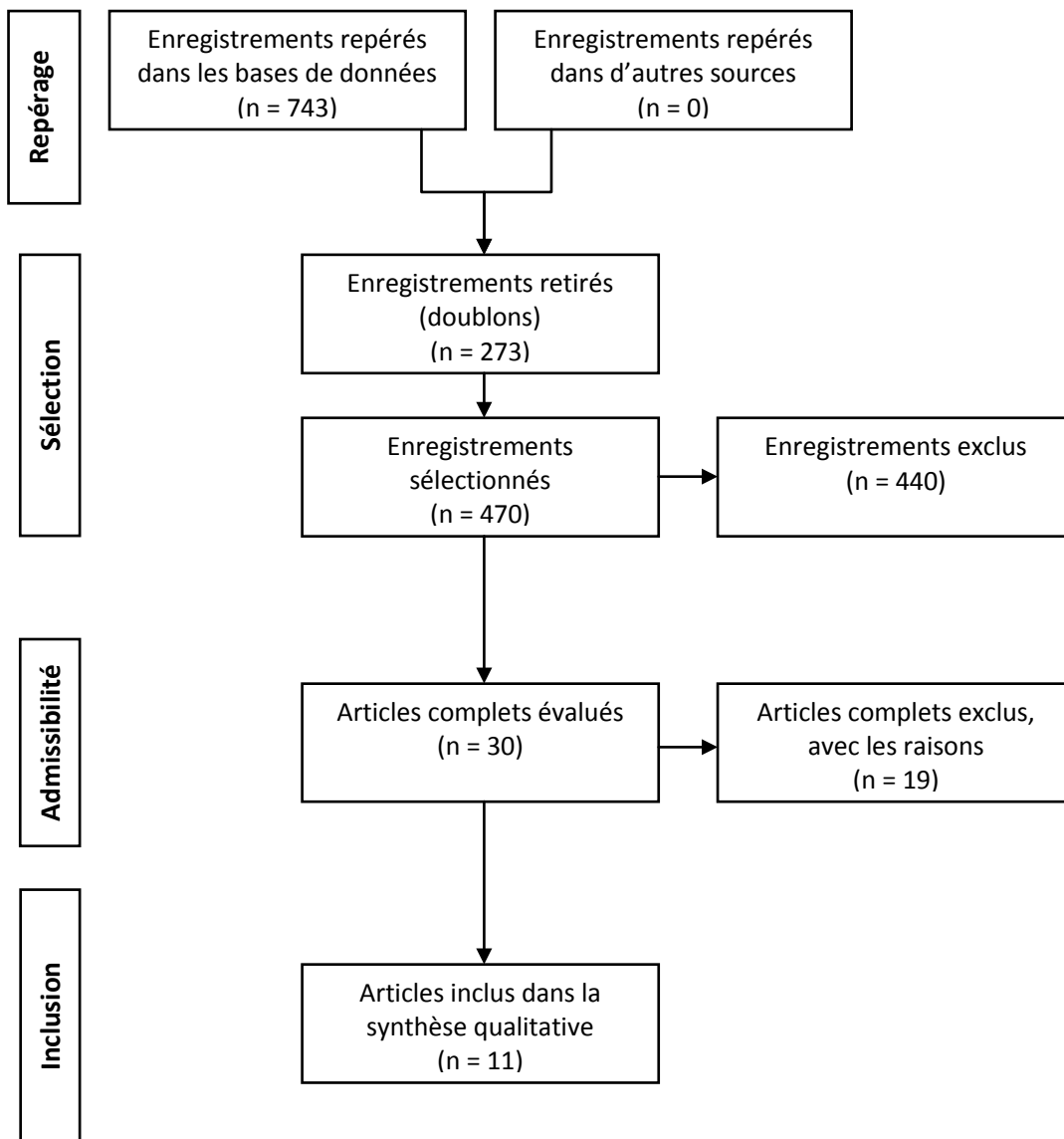


Tableau C-6. Liste des 11 articles inclus sur l'efficacité et l'innocuité des IgSC

Références (auteur, année)	Indications
Cocito <i>et al.</i> , 2016	Neuropathie motrice multifocale et PIDC
Eftimov <i>et al.</i> , 2009	Neuropathie motrice multifocale
Hadden et Marreno, 2015	Neuropathie motrice multifocale et PIDC
Harbo <i>et al.</i> , 2009	Neuropathie motrice multifocale
Harbo <i>et al.</i> , 2010	Neuropathie motrice multifocale
Katzberg <i>et al.</i> , 2016	Neuropathie motrice multifocale
Markvardsen <i>et al.</i> , 2013	PIDC
Markvardsen <i>et al.</i> , 2014	PIDC
Markvardsen <i>et al.</i> , 2017	PIDC
Misbah <i>et al.</i> , 2011	Neuropathie motrice multifocale
Racosta <i>et al.</i> , 2016	Neuropathie motrice multifocale et PIDC

Tableau C-7. Liste des 19 articles exclus sur l'efficacité et l'innocuité des IgSC parmi les 30 articles complets évalués, et raisons de leur exclusion

Références (auteur, année)	Indication	Raisons d'exclusion
Bourque <i>et al.</i> , 2016	Myasthénie grave	Série de cas
Cherin <i>et al.</i> , 2014	Polymyosite	Étude de cas
Cherin <i>et al.</i> , 2015	Myosite à corps d'inclusion	Série de cas
Cherin <i>et al.</i> , 2016	Dermatomyosite, polymyosite et myosite à corps d'inclusion	Série de cas
Cocito <i>et al.</i> , 2011	PIDC	Lettre à l'éditeur
Cocito <i>et al.</i> , 2013	PIDC	Lettre à l'éditeur
Cocito <i>et al.</i> , 2016	Neuropathie motrice multifocale, PIDC	Qualité méthodologique insuffisante. Article non examiné par les pairs (<i>PostScript</i>)
Cocito <i>et al.</i> , 2016	PIDC	Lettre à l'éditeur
Dacci <i>et al.</i> , 2010	Neuropathie motrice multifocale	Étude de cas
De Inocencio <i>et al.</i> , 2016	Dermatomyosite juvénile	Étude de cas
Hachulla <i>et al.</i> , 2016	Dermatomyosite, polymyosite, neuropathie motrice multifocale, PIDC	Passage des IgIV aux IgSC non protocolisé, ne correspond pas à une étude quasi expérimentale avant-après
Koller <i>et al.</i> , 2006	Neuropathie motrice multifocale, PIDC	Lettre à l'éditeur
Lee <i>et al.</i> , 2008	PIDC	Série de cas
Leussink <i>et al.</i> , 2016	Neuropathies chroniques à médiation immunitaire	Revue narrative

Rajabally, 2014	Neuropathies inflammatoires	Revue narrative
Salameh <i>et al.</i> , 2016	Troubles neuromusculaires	Revue narrative
Schleinitz <i>et al.</i> , 2008	Dermatomyosite	Étude de cas
Yoon, 2014	Neuropathies périphériques	Revue narrative
Yoon <i>et al.</i> , 2015	Myosite à corps d'inclusion, myasthénie grave, neuropathie motrice multifocale, PIDC	Série de cas

Figure C-4. Diagramme de flux – Modalités d’usage des IgIV : revue systématique des guides de pratique clinique (question 5)

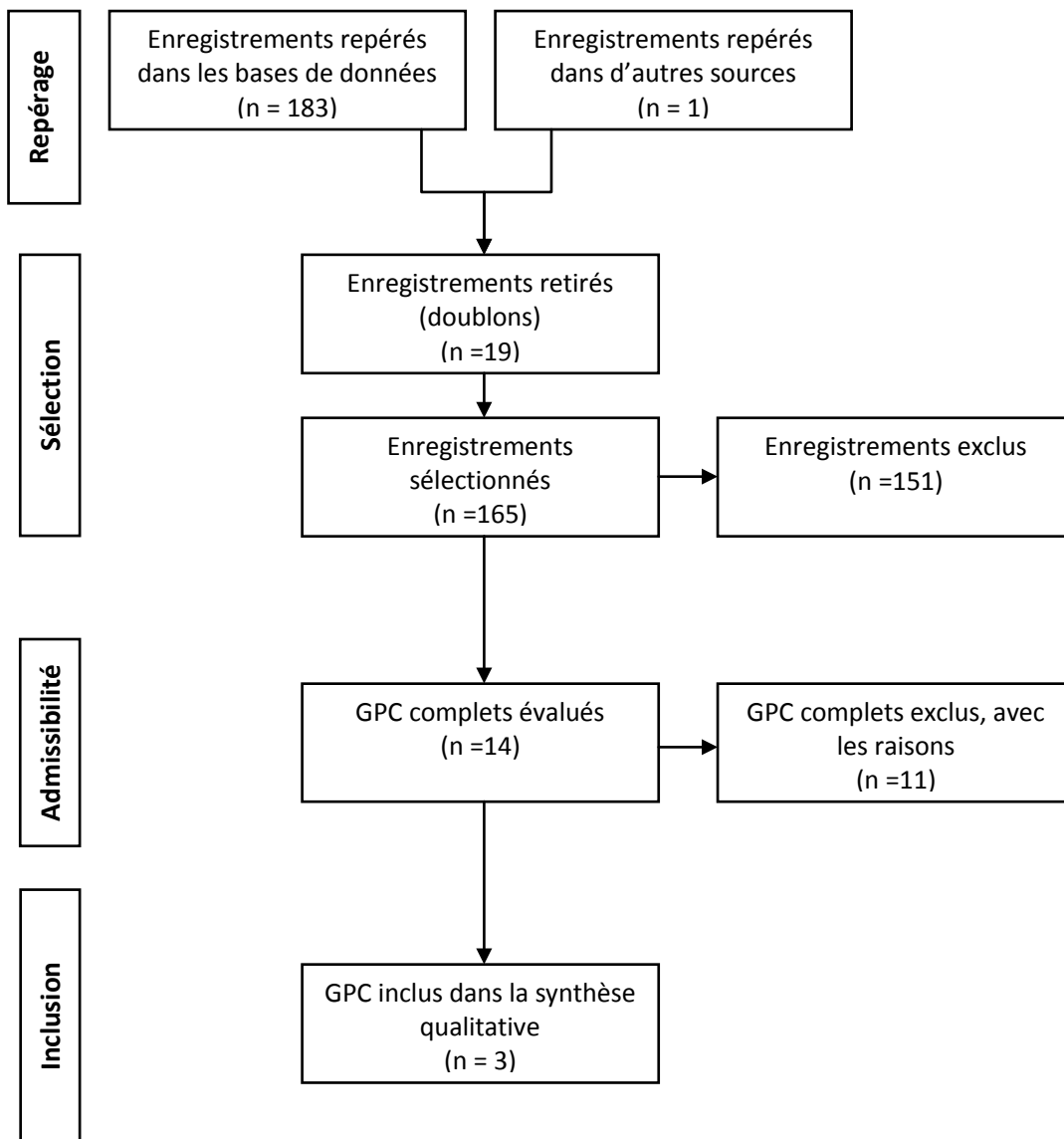


Tableau C-8. Liste des 3 guides de pratique clinique inclus sur les modalités d'usage des IgIV

Références (auteur, année)
Feasby <i>et al.</i> , 2007
Department of Health (DoH), 2012
National Blood Authority (NBA), 2012

Tableau C-9. Liste des 11 guides de pratique clinique exclus sur les modalités d'usage des IgIV parmi les 14 guides complets évalués, et raisons de leur exclusion

Références (auteur, année)	Raisons d'exclusion
Bascic-Kes <i>et al.</i> , 2012	Lignes directrices croates basées sur celles de L' <i>European Federation of Neurological Societies</i> (Elovaana <i>et al.</i> , 2008)
BC Provincial Blood Coordinating Office, 2014	Qualité jugée insuffisante sur grille AGREE II (score < 50 %)
Dezsi <i>et al.</i> , 2016	Opinion d'experts basé sur caractéristiques pharmacologiques et discussion sur efficacité pour quelques indications
Gadian <i>et al.</i> , 2017	Qualité jugée insuffisante sur grille AGREE II (score < 50 %)
Navarro <i>et al.</i> , 2012	Description des produits et de l'identification des enjeux pour les payeurs, cliniciens et patients
Nasadini <i>et al.</i> , 2016	Étude rétrospective d'utilisation des IgIV
Orange et Ochs, 2013	Lettre à l'éditeur
Patwa <i>et al.</i> , 2012 (<i>American Academy of Neurology</i>)	Qualité jugée insuffisante sur grille AGREE II (score < 50 %)
Réseau régional ontarien de coordination du sang, 2016	Qualité jugée insuffisante sur grille AGREE II (score < 50 %)
Sewell <i>et al.</i> , 2014	Pas un guide de pratique clinique. Ne porte pas sur indications neurologiques
Kuitwaard <i>et al.</i> , 2015	Étude primaire

ANNEXE D

Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études

Tableau D-1. Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille AMSTAR

Questions		Eftimov <i>et al.</i> , 2009		Gajdos <i>et al.</i> , 2012			Giometto <i>et al.</i> , 2012		Gordon <i>et al.</i> , 2010		Hughes <i>et al.</i> , 2014		Keogh <i>et al.</i> , 2011		Racosta <i>et al.</i> , 2016		Rose <i>et al.</i> , 2015		Tramacere <i>et al.</i> , 2015		Van Schaik <i>et al.</i> , 2005		Zhang <i>et al.</i> , 2017		
		1	2	1	2	3	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
1	Le plan de recherche établi a priori est-il fourni?	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
2	La sélection des études et l'extraction des données ont-elles été faites par au moins deux personnes?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	NSP	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
3	La recherche documentaire était-elle exhaustive?	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
4	La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
5	Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
6	Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	s.o.	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
7	La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	oui	oui	NSP	oui	oui	non	s.o.	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	s.o.	s.o.
8	La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	oui	oui	NSP	oui	oui	non	s.o.	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	s.o.	s.o.

Questions		Eftimov <i>et al.</i> , 2009		Gajdos <i>et al.</i> , 2012			Giometto <i>et al.</i> , 2012		Gordon <i>et al.</i> , 2010		Hughes <i>et al.</i> , 2014		Keogh <i>et al.</i> , 2011		Racosta <i>et al.</i> , 2016		Rose <i>et al.</i> , 2015		Tramacere <i>et al.</i> , 2015		Van Schaik <i>et al.</i> , 2005		Zhang <i>et al.</i> , 2017	
		1	2	1	2	3	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
9	Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	non	oui	oui	oui	s.o.	oui	s.o.	oui	oui	oui	oui	s.o.	oui	oui	oui	oui	NSP	oui	oui	oui	s.o.	oui	
10	La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	non	non	non	non	non	s.o.	s.o.	non	non	non	non	non	non	oui	oui	non	non	non	oui	oui	non	non	
11	Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	
Évaluation globale de la qualité individuelle*		B	B	M	B	B	M	M	B	B	B	B	B	B	M	M	B	B	B	B	B	B	M	M
Évaluation globale de la qualité finale**		bonne		bonne			moyenne		bonne		bonne		bonne		moyenne		bonne		bonne		bonne		moyenne	

AMSTAR : *Assessment of Multiple Systematic Reviews*; B : bonne; F : faible; M : moyenne; NSP : ne sait pas; s.o. : sans objet

*Appréciation globale subjective.

** Appréciation globale par consensus.

Tableau D-2. Évaluation de la qualité méthodologique des ECRA relatifs à l'efficacité et l'innocuité des IgIV à partir de la grille CASP-ECR

Questions		Dermatomyosite Polymyosite				Maladie d'Alzheimer				Myasthénie grave				Myosite à corps d'inclusion				Neuropathie motrice multifocale				
		Dalakas <i>et al.</i> , 1993		Miyasaka <i>et al.</i> , 2012		ClinicalTrials.gov, 2009		Kile <i>et al.</i> , 2017		Barnett <i>et al.</i> , 2013		Alipour-Faz <i>et al.</i> , 2017		Dalakas <i>et al.</i> , 1997		Dalakas <i>et al.</i> , 2001		Walter <i>et al.</i> , 2000		Hahn <i>et al.</i> , 2013		
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie ?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
2	L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisation)?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	non	non	oui	oui	non	non	non	non	non	non	NSP	non	non
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	NSP	NSP	non	non	NSP	NSP	non	non	oui	oui	non	non	non	non	oui	oui	non	non	NSP	NSP	NSP
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	non	non	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	NSP	NSP	NSP	NSP	oui	oui	NSP	NSP	oui	oui	oui
Considération éthique et conflits d'intérêts		Apparence de conflits d'intérêts		Apparence de conflits d'intérêts		Essai financé par l'industrie pharmaceutique		Essai financé par l'industrie pharmaceutique		Apparence de conflits d'intérêts		Absence de conflit d'intérêt apparent		NSP		NSP		Essai financé par l'industrie pharmaceutique		Essai financé par l'industrie pharmaceutique		
Total de oui (questions 1 à 6)*		4	4	4	4	5	5	4	4	3	3	3	3	3	3	5	5	3	3	4	4	
Évaluation de la qualité méthodologique*		moyenne		moyenne		bonne		moyenne		moyenne		moyenne		moyenne		bonne		moyenne		moyenne		

Tableau D-3. Évaluation de la qualité méthodologique des ECRA relatifs à l'efficacité et l'innocuité des IgIV à partir de la grille CASP-ECR (suite)

Questions		Sclérose en plaques												Syndrome de Guillain-Barré		Syndrome de Lambert-Eaton		Troubles PANDAS	
		Achiron <i>et al.</i> , 1998		Fazekas <i>et al.</i> , 1997		Fazekas <i>et al.</i> , 2008		Hommes <i>et al.</i> , 2004		Lewanska <i>et al.</i> , 2002		Pohlau <i>et al.</i> , 2007		Chaudhuri <i>et al.</i> , 2014		Bain <i>et al.</i> , 1996		Williams <i>et al.</i> , 2016	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie ?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	
2	L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisation)?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	non	non	oui	oui
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	NSP	NSP	non	non
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	NSP	NSP	oui	oui
Considération éthique et conflits d'intérêts		Apparence de conflits d'intérêts		Apparence de conflits d'intérêts		Apparence de conflits d'intérêts		Apparence de conflits d'intérêts		NSP		Apparence de conflits d'intérêts		Absence de conflits d'intérêts apparents		Apparence de conflits d'intérêts		Absence de conflits d'intérêts apparents	
Total de oui (questions 1 à 6)*		5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	4	3	3	5	5
Évaluation de la qualité méthodologique		bonne		bonne		bonne		bonne		bonne		bonne		moyenne		moyenne		bonne	

CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; ECRA : essai clinique à répartition non aléatoire; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; NSP : ne sait pas

* La qualité méthodologique est basée sur 6 questions. Le total de réponses « oui » doit être de 5 ou 6 pour que l'étude soit considérée de bonne qualité, de 3 ou 4 pour une moyenne qualité, de 1 ou 2 pour une faible qualité, et de 0 pour une très faible qualité.

Tableau D-4. Évaluation de la qualité méthodologique des ECRA relatifs à l'efficacité et l'innocuité des IgSC à partir de la grille CASP-ECR

Questions		Neuropathie motrice multifocale		PIDC			
		Harbo <i>et al.</i> , 2009		Markvardsen <i>et al.</i> , 2013		Markvardsen <i>et al.</i> , 2017	
		1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie ?	non	non	oui	oui	oui	oui
2	L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisation)?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	oui	oui	oui	oui	non	non
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	non	non	oui	oui	non	non
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	oui	oui	oui	oui	non	non
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	oui	oui	oui	oui	NSP	non
Considération éthique et conflits d'intérêt		NSP		Apparence de conflit d'intérêt		Apparence de conflit d'intérêt	
Total de oui (questions 1 à 6)*		4	4	6	6	2	2
Évaluation de la qualité méthodologique *		moyenne		bonne		faible	

CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; ECRA : essai clinique à répartition non aléatoire; IgSC : immunoglobulines sous-cutanées; NSP : ne sait pas; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

* La qualité méthodologique est basée sur 6 questions. Le total de réponses « oui » doit être de 5 ou 6 pour que l'étude soit considérée de bonne qualité, de 3 ou 4 pour une moyenne qualité, de 1 ou 2 pour une faible qualité, et de 0 pour une très faible qualité.

Tableau D-5. Évaluation de la qualité méthodologique des études quasi expérimentales avant-après portant sur les IgIV à partir de l’outil d’évaluation critique d’une étude analytique proposé par l’Agence de la santé publique du Canada

Éléments à évaluer		Encéphalite de Rasmussen		Neuromyéélite optique		Trouble du spectre de l’autisme	
		Bien <i>et al.</i> , 2013		Magraner <i>et al.</i> , 2013		Boris <i>et al.</i> , 2006	
		1	2	1	2	1	2
1	Question de recherche	Modérée	Faible	Forte	Modérée	Modérée	Faible
2	Participants de l’étude représentatifs de la population cible	Forte	Forte	Faible	Faible	Modérée	Faible
3	Justesse du contrôle du biais de sélection	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible
4	Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Forte	Modérée
5	Justesse du contrôle du biais d’information	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
6	Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Modérée	Faible	Faible	Faible	Forte	Forte
7	Justesse de la conservation et du suivi	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte
8	Comparabilité du groupe témoin et du groupe intervention	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible
9	Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible
10	Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
11	Justesse et interprétation des tests statistiques	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
12	Puissance et taille de l’échantillon	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Évaluation de la qualité méthodologique *		Faible	Faible	Faible		Faible	

IgIV : immunoglobulines intraveineuses

*L’évaluation de la qualité méthodologique de l’étude a été basée sur le classement des éléments 2 à 12 dans l’une des catégories suivantes : « Forte », « Modérée », « Faible ». L’étude est considérée de qualité méthodologique :

- ÉLEVÉE, si un classement « Forte » a été attribué à la plupart des éléments 2 à 12, et qu’aucun élément « Faible » n’a été attribué;
- MOYENNE, si les éléments 4 et/ou 11 ont été classés au moins dans la catégorie « Modérée » et que les autres éléments classés comme étant « Faible » ou « Modérée » ne suffisent pas à compromettre la validité interne de l’étude;
- FAIBLE, si les éléments 4 et/ou 11 ont été classés dans la catégorie « Faible » ou si d’autres éléments classés dans cette catégorie suffisent à compromettre la capacité d’exclure d’autres explications quant aux constatations et de tirer une conclusion relative à l’association entre l’exposition et le résultat étudié.

Tableau D-6. Évaluation de la qualité méthodologique des études quasi expérimentales avant-après portant sur les IgSC à partir de l’outil d’évaluation critique d’une étude analytique proposé par l’Agence de la santé publique du Canada

Éléments à évaluer		Cocito <i>et al.</i> , 2014		Eftimov <i>et al.</i> , 2009		Hadden et Marreno, 2015		Harbo <i>et al.</i> , 2010		Katzberg <i>et al.</i> , 2016		Markvardsen <i>et al.</i> , 2014		Misbah <i>et al.</i> , 2011	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	Question de recherche	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée
2	Participants de l’étude représentatifs de la population cible	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Forte	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Forte	Modérée
3	Justesse du contrôle du biais de sélection	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Faible	Faible
4	Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Faible	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte
5	Justesse du contrôle du biais d’information	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
6	Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
7	Justesse de la conservation et du suivi	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Faible	Modérée	Forte	Modérée	Forte
8	Comparabilité du groupe témoin et du groupe d’intervention	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
9	Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
10	Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Forte	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Faible	Faible
11	Justesse et interprétation des tests statistiques	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Faible	Modérée	Forte	Faible	Faible	Forte	Forte	Modérée	Faible
12	Puissance et taille de l’échantillon	Forte	Forte	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Faible	Faible	Faible
Évaluation de la qualité méthodologique*		Moyenne		Moyenne		Faible		Moyenne		Faible		Moyenne		Moyenne	

IgSC : immunoglobulines sous-cutanées

*L’évaluation de la qualité méthodologique de l’étude a été basée sur le classement des éléments 2 à 12 dans l’une des catégories suivantes : « Forte », « Modérée », « Faible ». L’étude est considérée de qualité méthodologique :

- ÉLEVÉE, si un classement « Forte » a été attribué à la plupart des éléments 2 à 12, et qu’aucun élément « Faible » n’a été attribué;
- MOYENNE, si les éléments 4 et/ou 11 ont été classés au moins dans la catégorie « Modérée » et que les autres éléments classés comme étant « Faible » ou « Modérée » ne suffisent pas à compromettre la validité interne de l’étude;
- FAIBLE, si les éléments 4 et/ou 11 ont été classés dans la catégorie « Faible » ou si d’autres éléments classés dans cette catégorie suffisent à compromettre la capacité d’exclure d’autres explications quant aux constatations et de tirer une conclusion relative à l’association entre l’exposition et le résultat étudié.

Tableau D-7. Évaluation de la qualité des guides de pratique clinique avec la grille AGREE II

Éléments à évaluer		BC PBCO, 2014		DoH, 2012		Feasby, 2007		Gadian, 2017		NBA, 2012		Patwa, 2012		RROCS, 2016	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Domaine 1 : champ et objectifs															
1	Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement	1	1	5	7	6	7	6	6	6	7	5	5	4	5
2	La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement	1	1	5	6	4	5	5	5	6	6	3	3	1	3
3	La population (patients, public, etc.) à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement	1	1	4	3	5	6	6	6	5	4	3	3	2	3
Domaine 2 : participation des groupes concernés															
4	Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés	1	1	5	6	6	6	1	1	6	6	5	5	3	1
5	Les opinions et les préférences de la population cible (patients, public, etc.) ont été identifiées	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1
6	Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis	2	2	3	3	7	6	1	1	7	6	1	1	5	6
Domaine 3 : rigueur de l'élaboration de la recommandation															
7	Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques	1	1	4	5	4	4	6	6	5	4	6	7	1	1
8	Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits	1	1	5	6	2	3	6	6	2	3	5	3	1	1
9	Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies	1	1	3	4	6	6	4	4	5	7	6	5	1	1
10	Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites	1	1	5	6	7	7	2	2	6	7	6	6	2	1
11	Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations	1	1	4	6	5	5	1	1	5	4	5	5	3	3
12	Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent	1	1	6	7	7	6	7	7	6	6	7	6	1	1
13	La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication	1	1	6	5	6	4	1	1	5	5	4	5	1	1
14	Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite	2	3	4	5	1	1	1	1	7	7	1	1	5	4
Domaine 4 : clarté et présentation															
15	Les recommandations sont précises et sans ambiguïté	5	4	5	6	6	6	5	5	7	7	4	3	5	6
16	Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées	1	1	5	6	4	5	4	5	5	5	1	1	1	1
17	Les recommandations clés sont facilement identifiables	6	6	5	6	6	7	6	6	5	7	4	5	5	6
Domaine 5 : applicabilité															
18	La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles	1	1	4	6	4	4	1	1	5	6	1	3	1	1
19	La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique	5	5	3	3	4	4	1	1	7	6	5	5	7	5
20	Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées	2	1	1	1	3	4	2	2	3	3	1	1	4	6
21	La RPC propose des critères de suivi et de vérification	1	1	5	6	1	2	1	1	6	7	1	3	7	5
Domaines 6 : indépendance éditoriale															
22	Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC	5	6	6	6	5	5	1	1	6	7	7	5	7	7
23	Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés	1	1	1	1	3	3	1	1	1	2	4	4	1	1

AGREE : *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*; BC PBCO : British Columbia Provincial Blood Coordinating Office; DoH : Department of Health; NBA : National Blood Authority; RPC : recommandations de pratique clinique; RROCS : Réseau régional ontarien de coordination du sang

Tableau D-8. Qualité globale des guides de pratique clinique, évaluée avec la grille AGREE II

Domaines	BC PBCO, 2014				DoH, 2012				Feasby <i>et al.</i> , 2007				Gadian <i>et al.</i> , 2017				NBA, 2012				Patwa <i>et al.</i> , 2012				RRoCS, 2016			
	1	2	T*	% [§]	1	2	T*	% [§]	1	2	T*	% [§]	1	2	T*	% [§]	1	2	T*	% [§]	1	2	T*	% [§]	1	2	T*	% [§]
1 Champ et objectifs	3	3	6	0	14	16	30	67	15	18	33	75	17	17	34,0	77,8	17	17	34	78	11	11	22	44	7	11	18	33
2 Participation des groupes concernés	4	4	8	6	9	10	19	36	14	14	28	61	3	3	6,0	0,0	15	13	28	61	7	7	14	22	9	8	17	31
3 Rigueur du processus d'élaboration du guide	9	10	19	3	37	44	81	68	38	39	77	64	28	28	56,0	41,7	41	43	84	71	40	38	78	65	15	13	28	13
4 Clarté de présentation	12	11	23	47	15	18	33	75	16	18	34	78	15	16	31,0	69,4	17	19	36	83	9	9	18	33	11	13	24	50
5 Applicabilité	9	8	17	19	13	16	29	44	12	14	26	38	5	5	10,0	4,2	21	21	42	71	8	12	20	25	19	17	36	58
6 Indépendance éditoriale	6	7	13	38	7	7	14	42	8	8	16	50	2	2	4,0	0,0	7	7	14	42	11	9	20	67	8	8	16	50
Qualité générale du guide	1,9	1,9	3,7	14	4,1	4,8	9,0	58	4,5	4,8	9,3	61	3,0	3,1	6,1	34	5,1	5,2	10,3	70	3,7	3,7	7,5	46	3,0	3,0	6,0	34
Recommandation de l'utilisation du guide	Non				Oui				Oui				Non				Oui				Non				Non			

AGREE : *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*; BC PBCO : British Columbia Provincial Blood Coordinating Office; DoH : Department of Health; NBA : National Blood Authority; RRoCS : Réseau régional ontarien de coordination du sang; T : total

*Somme des scores obtenus par les évaluateurs pour chaque domaine.

[§] Pourcentage des scores par dimension = [(Total - score minimal possible) / (score maximal possible - score minimal possible)] x 100.

ANNEXE E

Tableaux des résultats : Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV répertoriées dans les recommandations canadiennes, par indication [Feasby *et al.*, 2007]

Tableau E-1. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV répertoriées dans les recommandations canadiennes pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie

Study	Design	No. of patients	Intervention	Outcome	P
Cappa et al ²⁶	RCT; not blinded	12	IVIG + VLCFA restricted diet + GTOE vs VLCFA restricted diet + GTOE	No significant difference between IVIG group and controls in deterioration of neurologic function as measured by the EDSS* scale at 12 mo EDSS scores (mean ± SD): Baseline: IVIG, 2.3 ± 1.0 vs controls, 3.3 ± 1.6 At 12 mo: IVIG, 6.7 ± 2.9 vs controls, 6.0 ± 3.6	NS NS

Abbreviations: VLCFA, very long chain fatty acids; GTOE, glycerol trileate/erucic supplementation.

* EDSS: range 3.0 (mild disability) to 9.0 (vegetative state). EDSS of 6.0 requires unilateral assistance to walk 100 m. EDSS of 7.0: walks less than 5 m and essentially restricted to a wheelchair.

Tableau E-2. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV répertoriées dans les recommandations canadiennes dans le traitement de la neuropathie diabétique

Study	Design and participants	No. of patients	Intervention	Outcome	P
Sharma et al ⁵⁰	Case series	26	IVIG	Significant improvement in lower limb motor function at 4 wk	.01
	CIDP in DM			Significant improvement in average NIS score: Baseline: 59.6 ± 26.7 vs at 4-wk follow-up: 33.0 ± 29.6	.001
				Significantly more patients with Canadian Blood Services had improved NIS scores with IVIG (11/11) vs patients without Canadian Blood Services (10/15).	.03
				Of IVIG responders: 29% (6/21) relapsed; 2nd course of IVIG; 75% (3/4) of patients had good response and 25% (1/4) poor response	N/A
Cocito et al ⁵¹	Case series	9	IVIG	Significant improvement in Rankin* score: Baseline: 2.4 ± 0.7 vs 6-mo follow-up: 1.6 ± 1.1	.008
	CIDP in DM			No improvement in motor or sensory deficits	NS
				Significant ↓ in demyelinating subscore on nerve conduction study at 6 mo compared with baseline	.03
Zochodne et al ⁵⁴	Case series	3	IVIG	IVIG treatment did not prevent (1 case) or halt progression (2 cases) of severe diabetic lumbosacral plexopathy.	N/A
Jaradeh et al ⁵²	Case series	15	IVIG ± steroids or PLEX ± steroids	At 1 y, all patients showed clinical improvement, and the mean change in weakness NDSW scores of 29.1 ± 9.3 was significant.	.01
	Rapidly progressing polyradiculo-neuropathy			No significant difference between IVIG (6 patients) vs PLEX (9 patients)	NS
Krendel et al ⁵³	Case series	15	IVIG ± steroids ± other tx†	100% (15/15) of patients had improvement in symptoms after IVIG ± additional therapies.	

Abbreviations: DM, diabetes mellitus; NDSW, Weakness Subscale of the Neuropathy Disability Scale; NIS, Neurologic Impairment Score; tx, treatment.

*Modified Rankin scale: range 0 (asymptomatic) to 5 (severely disabled, totally dependent, requiring constant attention).

†Other therapies included PLEX, cyclophosphamide, and azathioprine.

Tableau E-3. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV répertoriées dans les recommandations canadiennes pour le traitement de l'encéphalomyélite aiguë dissiminée (ADEM) chez l'enfant

Study	Design	No. of patients	Prior steroid treatment	Intervention	Response*
Monophasic ADEM					
Anderson et al ⁶	Case report	1	Yes	IVIg + steroids	Complete response
Assa et al ⁷	Case reports	2	No	IVIg	Complete response: 50% (1/2) Partial response: 50% (1/2)
Balestri et al ⁸	Case report	1	Yes	IVIg	Partial response
Jaing et al ⁹	Case report	1	No	IVIg	Complete response
Kleiman and Brunquell ¹⁰	Case report	1	No	IVIg	Complete response
Nishikawa et al ¹¹	Case reports	3	No	IVIg	Complete response: 100% (3/3)
Pradhan et al ¹²	Case reports	4	Yes	IVIg	Complete response: 75% (3/4) Partial response: 25% (1/4)
Shahar et al ¹³	Case reports	16	Yes (1 case)	IVIg or steroids or IVIg + steroids†	IVIg: 100% (1/1) complete response Steroids: 100% (10/10) complete response IVIg + steroids: 40% (2/5) complete response 60% (3/5) partial or no response
Relapsing ADEM					
Straussberg et al ¹⁴	Case report	1	No	IVIg + steroids	Complete response
Apak et al ¹⁵	Case report	1	Yes	IVIg	Partial response
Hahn et al ¹⁶	Case report	1	Yes	IVIg	Complete response (maintained with monthly IVIg)
Mariotti et al ¹⁷	Case report	1	Yes	IVIg + steroids	Partial response (maintained with monthly IVIg)
Pittock et al ¹⁸	Case report	1	Yes	IVIg	Partial response (no relapses after IVIg)
Revel-Vilk et al ¹⁹	Case report	1	No	IVIg	Complete response

Abbreviation: N/A, not applicable.

*Complete response: normal (baseline) neurologic function. Partial response: improved, but not normal, neurologic function.

†Most severe cases treated with IVIg plus high-dose methylprednisolone.

Tableau E-4. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV répertoriées dans les recommandations canadiennes pour le traitement de l'encéphalomyélite aiguë dissiminée (ADEM) chez l'adulte

Study	Design	No. of patients	Prior steroid treatment	Intervention	Response*
Monophasic ADEM					
Finsterer et al ²⁰	Case report	1	No	IVIG	No response
Fox et al ²¹ †	Case report	1	No	IVIG	Complete response
Marchioni et al ²²	Case reports	3	Yes	IVIG	Complete response: 33% (1/3) Partial response: 67% (2/3)
Nakamura et al ²³	Case report	1	Yes	IVIG	Partial response
Sahlas et al ²⁴	Case reports	2	Yes	IVIG	Complete response: 100% (2/2)
Relapsing ADEM					
Marchioni et al ²²	Case reports	2	Yes	IVIG	Partial response: 100% (2/2)

*Complete response: normal (baseline) neurologic function. Partial response: improved, but not normal, neurologic function.

†Patient diagnosed with Bickerstaff's brainstem encephalitis.

Tableau E-5. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV répertoriées dans les recommandations canadiennes pour le traitement de l'encéphalite de Rasmussen

Study	Design	No. of patients	Intervention	Outcome
Granata et al ¹²⁴	Case series	11	IVIG ± steroids ± PLEX ± other therapies*	Effect of IVIG: 9% (1/11) transient ↓ seizure frequency >50%, improved neurologic condition 18% (2/11) transient ↓ seizure frequency up to 50% 46% (5/11) no effect 27% (3/11) not assessable
Korn-Lubetzki et al ¹²⁵	Case report	1	IVIG	Mild improvement in symptoms
Frucht ¹²⁶	Case report	1	IVIG + ganciclovir	Marked improvement in hyperkinetic movements
Villani et al ¹²⁷	Case report	1	IVIG	Marked improvement (>75% ↓ seizure frequency, improved cognition)
Leach et al ¹²⁸	Case report	2	IVIG	100% (2/2) Marked improvement in seizure frequency, hemiparesis, cognition

*Other therapies included cyclophosphamide and protein A immunoadsorption.

Tableau E-6. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV répertoriées dans les recommandations canadiennes pour le traitement de la neuropathie paraprotéïnémique IgM

Study	Design	No. of patients	Intervention	Outcome	P
Lunn and Nobile-Orazio ¹¹⁴	Systematic review included 3 RCTs below	–	IVIG vs placebo or INF- α	Meta-analysis for overall treatment effect of IVIG vs placebo was not performed due to heterogeneity of outcomes.	N/A
Comi et al ¹¹⁵	Crossover RCT	22	IVIG vs placebo	At 2 wk: Significant improvement in modified Rankin scores with IVIG vs placebo	.008
				No significant difference between groups in change in mean disability score	NS
				At 4 wk: Change in mean overall disability score significantly \downarrow with IVIG vs placebo	.05
				Significant improvement in handgrip with IVIG vs placebo	.05
Dalakas et al ¹¹⁶	Crossover RCT	11	IVIG vs placebo	Mean change in modified Rankin score: IVIG: 9 ± 12.7 vs placebo: -1.1 ± 8.3	NS
Mariette et al ¹¹⁷	Crossover RCT (not blinded)	20	IVIG vs INF- α	At 6 mo: Significant improvement in mean CNDS with INF- α vs IVIG	.02
				CNDS improved >20%: IVIG 10% (1/10) vs INF- α 80% (8/10)	.005

Abbreviations: CNDS, Clinical Neuropathy Disability Score. INF- α , interferon α .

NOTE. Modified Rankin scale: range 0 (asymptomatic) to 5 (severely disabled, totally dependent, requiring constant attention).

Tableau E-7. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV répertoriées dans les recommandations canadiennes pour le traitement de la polyneuropathie des soins intensifs

Study	Design and participants	No. of patients	Intervention	Outcome
Mohr et al ⁴¹	Retrospective chart review	16	IVIG	Of 16 patients who survived MOF and severe sepsis*: 0% (0/8) of Patients given IVIG within 24 hours of sepsis dx developed CIP. 88% (7/8) of Patients not given IVIG developed CIP
Wijdicks et al ⁴²	Case series	3	IVIG	0% (0/3) of Cases of established CIP improved with IVIG

Abbreviations: MOF, multiorgan failure; dx, diagnosis.

*Sepsis caused by gram-negative bacteria.

Tableau E-10. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV répertoriées dans les recommandations canadiennes pour le traitement du syndrome opsomyoclonique

Study	Design	No. of patients	Intervention	Response
Idiopathic opsoclonus-myoclonus				
Bataller et al ¹⁰⁴	Retrospective chart review	5	IVIg ± steroids	Monophasic course: 2/3 complete recovery; 1/3 partial recovery Relapsing course: 2/2 remission with IVIG (mild ataxia remained)
Pless and Ronthal ¹⁰⁵	Case report	1	ACTH → IVIG	Monophasic course, complete recovery with IVIG
Pranzatelli et al ¹⁰⁶	Case report	1	ACTH + steroids → IVIG	Relapsing course, partial recovery with monthly IVIG
Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus				
Bataller et al ¹⁰⁴	Retrospective chart review	4	IVIg	1/4 partial recovery (IVIg at same time as antineoplastic therapy) 3/4 no response to IVIG

Abbreviation: ACTH, adrenocortico trophic hormone.

Tableau E-11. Synthèse des résultats des études sur l'efficacité des IgIV répertoriées dans les recommandations canadiennes pour le traitement du syndrome POEMS

Study	Design and participants	No. of patients	Intervention	Outcome
Benito-Leon et al ¹²⁰	Case report	1	IVIg + radiotherapy	At 1 mo: marked improvement in numbness, dyspnea, impotence
	Variant of POEMS			At 1 y: independent ambulation, improved nerve conduction
Henze and Krieger ¹²¹	Case report	1	IVIg → IVIG + steroids	IVIg alone: partial response (↓ paresthesias, no change in paresis)
	Severe POEMS			IVIg + steroids: independent ambulation improved muscle power
Huang and Chu ¹²²	Case report POEMS and Castleman's disease	2	IVIg	No improvement with IVIG in either case.

ANNEXE F

Effets indésirables des IgIV rapportés dans les monographies

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

Nom commercial	Gamunex®	IGIVnex®	Gammagard Liquid	Privigen®
Décrits dans la rubrique Mises en garde et précautions	<ul style="list-style-type: none"> - Rares cas d'effondrement de la tension artérielle et tableau clinique d'anaphylaxie - Événements thromboemboliques - Hémolyse, anémie hémolytique - Rares cas de méningite à liquide clair - Dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, néphrose osmotique, mort - Œdème pulmonaire non cardiogénique (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel ou TRALI) 		<ul style="list-style-type: none"> - Réaction anaphylactique, diminution de la tension artérielle - Insuffisance rénale aiguë - Hémolyse, anémie hémolytique - Œdème pulmonaire non cardiogénique (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel ou TRALI) - Accidents thrombotiques et thromboemboliques - Syndrome de méningite aseptique - Hyperprotéïnémie, augmentation de la viscosité sérique, hyponatrémie - Interférence avec les analyses de laboratoire 	<ul style="list-style-type: none"> - Événements thromboemboliques - Hémolyse, anémie hémolytique - Rares cas de méningite aseptique - Dysfonction / insuffisance rénale aiguë, néphropathie osmotique, décès - Œdème pulmonaire non cardiogénique (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel ou TRALI)
Généralités, tous les produits d'immunoglobulines pour toutes les indications	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiété, bouffées vasomotrices, respiration sifflante, crampes abdominales, myalgies, arthralgie, étourdissements et éruptions cutanées. De plus, de rares cas d'anémie hémolytique/d'hémolyse modérée ou grave - Réactions allergiques/anaphylactiques 		<ul style="list-style-type: none"> - Réactions légères à modérées en cas de perfusion d'IgIV : céphalées, fièvre, fatigue, frissons, bouffées vasomotrices, étourdissements, urticaire, respiration sifflante ou oppression, nausées, vomissements, tremblements, maux de dos, douleurs thoraciques, crampes musculaires et modification de la tension artérielle - Faibles possibilité d'hypersensibilité et d'anaphylaxie immédiates - Méningite aseptique réversible, anémie hémolytique ou d'hémolyse réversible et de rares cas de réactions cutanées transitoires - Augmentation de la créatininémie et 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité, syndrome de méningite aseptique et anémie hémolytique, hémolyse, céphalée

Nom commercial	Gamunex®	IGIVnex®	Gammagard Liquid	Privigen®
			(ou) d'insuffisance rénale aiguë - Très rarement : Réactions thromboemboliques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)	
Lors des essais cliniques portant sur des indications neurologiques	- Céphalées, pyrexie, hypertension, symptômes pseudo-grippaux, frissons, prurit, nausée, asthénie ²² - Accident vasculaire cérébral (1 patient), dyspnée (1 patient), bronchopneumonie (1 patient)		- Céphalée, nausées, spasmes musculaires ²³ - Embolie pulmonaire (1 patient)	- Céphalées, hypertension, asthénie, douleurs aux extrémités, nausées, maladie de type grippal, hémolyse, leucopénie, éruption cutanée ¹
Pharmacovigilance	- Méningite à liquide clair, anémie hémolytique		<ul style="list-style-type: none"> • Hématologie et lymphatique : hémolyse • Immunitaire : choc anaphylactique, réaction anaphylactique, hypersensibilité • Système nerveux : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, tremblements • Vasculaires : infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde, hypotension • Respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire, oedème pulmonaire, dyspnée • Gastro-intestinaux : douleur abdominale • Cutanés : hyperhidrose • Généraux et réactions au point d'administration : douleur thoracique, frissons • Évaluations : réaction positive au test de Coombs, diminution de la saturation 	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions aux perfusions : Hypersensibilité, céphalées, diarrhée, tachycardie, fièvre, fatigue, étourdissements, malaises, frissons, bouffées vasomotrices, urticaire ou autres réactions cutanées, sifflements respiratoires ou autres malaises thoraciques, nausées, vomissements, frisson solennel, lombalgie dorsalgie, myalgie, arthralgie et changements de la tension artérielle. • Respiratoire : Apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, cyanose, hypoxémie, oedème pulmonaire, dyspnée, bronchospasmes. • Cardiovasculaire : Arrêt cardiaque, thromboembolie, collapsus vasculaire, hypotension. • Neurologique : Coma, évanouissement, convulsions, tremblement, méningite aseptique, céphalées, photophobie, étourdissements.

²² Effets rapportés chez ≥ 5 % des sujets traités avec les IgIV.

²³ Effets rapportés chez ≥ 1 % des sujets traités avec les IgIV.

Nom commercial	Gamunex®	IGIVnex®	Gammagard Liquid	Privigen®
			en oxygène <ul style="list-style-type: none"> • Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention : atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Système tégumentaire : Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse, urticaire, prurit, érythème • Hématologique : Pancytopénie, leucopénie, hémolyse, test de Coombs direct positif, anémie hémolytique, jaunisse/hyperbilirubinémie, hémoglobinurie/hématurie/chromaturie, insuffisance rénale • Troubles généraux/Organisme entier : Pyrexie, frissons solennels. • Musculosquelettique : Lombalgies. • Gastro-intestinal : Dysfonction hépatique, douleur abdominale.

ANNEXE G

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

Tableau G-1. Les niveaux de preuve employés par le guide de pratique clinique du Canada [Feasby *et al.*, 2007]

Table 5. Levels of Evidence

Level of evidence	Whether a treatment is efficacious/effective/harmful
1a	Systematic review (with homogeneity) of RCTs
1b	Individual RCT (with narrow CI), including well-designed crossover trials
1c	All or none*
2a	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low-quality RCTs)
2c	“Outcomes” research; ecological studies
3a	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
3b	Individual case-control study
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

NOTE. Developed by B Phillips, C Ball, D Sackett, B Haynes, S Straus, and F McAlister from the National Health Service Centre for Evidence-Based Medicine.⁴

Abbreviation: RCT, randomized controlled trial.

*Met when all patients died before the treatment became available, but some now survive on it, or when some patients died before treatment became available, but none now die of it.

Tableau G-2. Les niveaux de preuve employés par le guide de pratique clinique de l’Australie [NBA, 2012].

Table 1 Level of evidence categories

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

Tableau G-3. Les niveaux de preuve employés par le guide de pratique clinique du Royaume-Uni [DoH, 2012]

Ia	Preuve provenant de méta-analyses ou d'essais cliniques à répartition aléatoire
Ib	Preuve provenant d'au moins un essai clinique à répartition aléatoire
IIa	Preuve provenant d'au moins un essai clinique contrôlé sans répartition aléatoire bien conçu
IIb	Preuve provenant d'au moins une étude quasi expérimentale bien conçue
III	Preuve provenant d'études descriptives non-expérimentales, bien conçues, telles que les études comparatives, les études de corrélations ou les études cas témoin
IV	Preuve provenant de rapport de comités d'experts ou d'opinions et/ou d'expériences cliniques des autorités respectives

Tableau G-4. Les niveaux des recommandations cliniques employés par le guide de pratique clinique du Royaume-Uni [DoH, 2012]

A	Requiert au moins un essai clinique à répartition aléatoire de bonne qualité et cohérence globales, répondant à une recommandation spécifique (niveaux de preuve Ia, Ib)
B	Requiert la disponibilité d'études cliniques bien conduites mais pas d'essai clinique à répartition aléatoire sur le sujet de la recommandation (niveaux de preuve IIa, IIb)
C	Requiert que la preuve soit obtenue à partir de rapports ou d'opinions de comités d'experts et/ou de l'expérience clinique d'autorités reconnues. Indique l'absence d'études cliniques de bonne qualité directement applicables (niveaux de preuve III, IV)

ANNEXE H

Modalités d'usage des IgIV provenant des guides de pratique clinique et des monographies pour les préparations d'IgIV ayant une indication homologuée en neurologie

Tableau H-1. Modalités d'usage des IgIV provenant des guides de pratique clinique pour les 25 indications neurologiques retenues

GPC 1- Canada 2- R-U 3-Australie	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Adrénoleucodystrophie					
1	s.o. (non recommandé)				
2	s.o. (non recommandé)				
3	s.o. (non recommandé)				
Amyotrophie diabétique					
1	s.o. (non recommandé)				
2	s.o. (absence de recommandation)				
3	n.d.				
Dermatomyosite					
1	Initial : 2g/kg sur 2 à 5 jours (enfant sur 2 jours). Entretien : Approche systématique utilisée pour déterminer dose minimale et poursuite du traitement basée mesures objectives efficacité. Dose maximum : 2 g/kg par traitement.	Diagnostic confirmé par biopsie muscles squelettiques. Échantillon de biopsie prélevé, traité et interprété par un laboratoire spécialisé. Interprétation finale par spécialiste en pathologie neuromusculaire.	n.d.	n.d.	n.d.
2	2 doses (2 g/kg sur plusieurs jours) espacées de 6 semaines. Recommencer lors de rechute et répéter en utilisant le temps de rechute comme intervalle entre les traitements.	Diagnostic par neurologue, rhumatologue ou immunologiste.	Amélioration scores fonctionnels (activités de la vie quotidienne) ou scores quantitatifs musculaires OU évaluation musculaire sur l'échelle <i>MRC</i> OU <i>up and go 10-m walk</i> ; Stabilisation maladie définie par observation stabilisation après détérioration d'un des scores précités.	n.d.	n.d.
3	Initial : 2 g/kg en 2 à 5 doses. Entretien : 0,4–1 g/kg aux 4 à 6 semaines. Viser dose minimale pour maintenir état fonctionnel optimal. Dose supérieure à 1 g/kg/J contre-indiquée pour certains produits.	Diagnostic par un neurologue, rhumatologue ou immunologiste.	Amélioration scores fonctionnels des activités de la vie quotidienne ou scores quantitatifs musculaires ou évaluation musculaire sur l'échelle <i>MRC</i> OU stabilisation maladie définie par observation stabilisation après détérioration d'un des scores précités.	Évaluation régulière par neurologue, rhumatologue ou immunologiste clinique. Fréquence déterminée selon état clinique du patient. Évaluation réponse après 3 à 6 mois (3 à 6 traitements). Pour patients stables en entretien : évaluation au minimum annuelle.	Arrêt si absence de bénéfice après 3 à 6 traitements.

GPC 1- Canada 2- R-U 3-Australie	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)					
1	2g/kg sur 2 à 5 jours (enfant sur 2 jours)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	Initial : 2g/kg en 2 à 5 doses. Entretien : rechute uniquement ou multiphasique, 0,4-2g/kg aux 4 à 6 semaines. Viser dose minimale pour maintenir état fonctionnel optimal et prévenir les rechutes. Dose supérieure à 1 g/kg/l contre-indiquée pour certains produits.	n.d.	Amélioration taux de rechute post IgIV versus taux pré-IgIV	Tous les 6 mois par neurologue pour ADEM récurrente ou multiphasique.	n.d.
Encéphalite auto-immune					
1	s.o. (non examiné)				
2	s.o. (absence de recommandation)				
3	n.d.				
Encéphalite de Rasmussen					
1	2g/kg sur 2 à 5 jours (enfant sur 2 jours)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	2 doses (2 g/kg pendant plusieurs jours) espacées de 6 semaines. Recommencer lors de la rechute et répéter en utilisant le temps de rechute comme intervalle de traitement.	n.d.	Réduction fréquence convulsions, amélioration état cognitif	n.d.	n.d.
3	Utiliser la plus faible dose permettant d'atteindre le résultat clinique souhaité pour chaque patient.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Maladie d'Alzheimer					
1	s.o. (non examiné)				
2	s.o. (non recommandé)				
3	s.o. (non examiné)				
Myasthénie grave					
1	2g/kg sur 2 à 5 jours. Si traitement supplémentaire requis, les doses devraient être ajustées selon la réponse et de façon à parvenir à la dose minimale efficace.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	2 g/kg sur 2 à 5 jours	Diagnostic par neurologue	Amélioration fatigabilité et faiblesse musculaire. Scores pouvant être utilisés : temps d'abduction du bras en avant (jusqu'à 5 mn), score quantitatif de myasthénie grave, fonction respiratoire, variation du score musculaire myasthénique	n.d.	n.d.

GPC 1- Canada 2- R-U 3-Australie	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
3	Induction, avant chirurgie ou pour une crise : 1-2g/kg en 2 à 5 doses. Entretien : 0,4-1g/kg aux 4 à 6 semaines. Objectif d'une dose minimale pour maintenir un état fonctionnel optimal.	Diagnostic obligatoire par neurologue	Amélioration de la fatigabilité et de la faiblesse musculaire. Scores pouvant être utilisés : temps d'abduction du bras en avant (jusqu'à 5 mn), score quantitatif de myasthénie grave, fonction respiratoire; dynamométrie quantitative des muscles des membres proximaux, variation du score musculaire myasthénique	Évaluation régulière par un neurologue. Fréquence déterminée selon l'état clinique du patient. Évaluation initiale tous les 3 à 6 mois. Pour patients stables en entretien : évaluation au minimum annuelle.	Arrêt si absence de bénéfice après 3 à 6 mois (3 à 6 traitements)
Myosite à corps d'inclusion					
1	s.o. (non recommandé)				
2	2 doses (2 g/kg sur plusieurs jours) espacées de 6 semaines. Recommencer lors de rechute et répéter en utilisant le temps de rechute comme intervalle entre les traitements.	Diagnostic par neurologue, rhumatologue ou immunologiste.	Amélioration scores fonctionnels (activités de la vie quotidienne) ou scores quantitatifs musculaires OU évaluation musculaire sur l'échelle <i>MRC</i> OU <i>up and go 10-m walk</i> ; stabilisation maladie définie par observation stabilisation après détérioration d'un des scores précités.	n.d.	n.d.
3	Initial : 2 g/kg en 2 à 5 doses. Entretien : 0,4–1 g/kg aux 4 à 6 semaines. Viser dose minimale pour maintenir état fonctionnel optimal. Dose supérieure à 1 g/kg/J contre-indiquée pour certains produits.	Diagnostic par neurologue, rhumatologue ou immunologiste.	Amélioration scores fonctionnels des activités de la vie quotidienne ou scores quantitatifs musculaires ou évaluation musculaire sur l'échelle <i>MRC</i> OU stabilisation maladie définie par observation stabilisation après détérioration d'un des scores précités.	Évaluation régulière par neurologue, rhumatologue ou immunologiste clinique. Fréquence déterminée selon état clinique du patient. Évaluation réponse après 3 à 6 mois (3 à 6 traitements). Pour patients stables en entretien : évaluation au minimum annuelle.	Arrêt si absence de bénéfice après 3 à 6 traitements.
Neuromyéélite optique					
1	s.o. (non examiné)				
2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	s.o. (non examiné)				
Neuropathie motrice multifocale					
1	Initial : 2g/kg sur 2 à 5 jours. Entretien : Dose minimale pour maintenir efficacité clinique (habituellement 1g/kg ou moins par traitement).	Diagnostic par spécialiste en pathologie neuromusculaire	n.d.	n.d.	n.d.
2	2 doses (2 g/kg sur plusieurs jours) aux 6 semaines. Recommencer lors de rechute et répéter en utilisant le temps de rechute comme intervalle entre les traitements	Diagnostic par neurologue.	Amélioration sur mesures prédéfinies : score de force évalué sur 10 paires prédéfinies de muscles comprenant 6 des muscles les plus atteints neurophysiologiquement, score ONLS, <i>up and go 10-m walk</i> , autre mesure validée d'invalidité	n.d.	n.d.

GPC 1- Canada 2- R-U 3-Australie	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
3	Initial : 2 g/kg en 2 à 5 doses. Entretien : 0.4–2 g/kg aux 2 à 6 semaines. La quantité par dose devrait être ajustée en fonction de la réponse individuelle. Viser la dose minimale nécessaire pour maintenir un état fonctionnel optimal. Dose supérieure à 1 g/kg/J contre-indiquée pour certains produits.	Diagnostic par un neurologue.	Amélioration des scores fonctionnels d'activités de la vie quotidienne, des scores quantitatifs musculaires, de l'évaluation musculaire de l'échelle MRC ou du score de neuropathie OU stabilisation de la maladie définie par stabilisation d'un des scores précités après observation d'une détérioration	Évaluation régulière par neurologue. Fréquence déterminée selon état clinique du patient. Évaluation de la réponse après 3 à 6 mois (3 à 6 traitements). La plupart des patients répondent dans les 3 mois. Délai de 6 mois peut être nécessaire en cas de dégénérescence axonale importante. Pour patients stables en entretien : évaluation au minimum annuelle.	Arrêt si absence de bénéfice après 3 à 6 traitements
Neuropathie paranéoplasique					
1	s.o. (non examiné)				
2	s.o. (absence de recommandation)				
3	n.d.				
Neuropathie paraprotéïnémique IgM					
1	s.o. (non recommandé)				
2	s.o. (non recommandé)				
3	n.d.				
Polymyosite					
1	Initial : 2g/kg sur 2 à 5 jours. Entretien : Approche systématique pour déterminer dose minimale et poursuite du traitement basée sur mesures objectives efficacité. Dose maximum : 2 g/kg par traitement.	Diagnostic confirmé par biopsie muscles squelettiques. Échantillon de biopsie prélevé, traité et interprété par laboratoire spécialisé. Interprétation finale par spécialiste pathologie neuromusculaire.	n.d.	n.d.	n.d.
2	2 doses (2 g/kg sur plusieurs jours) espacées de 6 semaines. Recommencer lors de rechute et répéter en utilisant le temps de rechute comme intervalle entre les traitements.	Diagnostic par neurologue, rhumatologue ou immunologiste.	Amélioration scores fonctionnels (activités de la vie quotidienne) ou scores quantitatifs musculaires OU évaluation musculaire sur l'échelle <i>MRC</i> OU <i>up and go 10-m walk</i> ; Stabilisation maladie définie par observation stabilisation après détérioration d'un des scores précités.	n.d.	n.d.
3	Initial : 2 g/kg en 2-5 doses. Entretien : 0.4–1 g/kg aux 4 à 6 semaines.	Diagnostic par un neurologue, rhumatologue ou immunologiste.	Amélioration scores fonctionnels des activités de la vie quotidienne ou scores quantitatifs musculaires ou évaluation musculaire sur l'échelle MRC OU stabilisation maladie définie par observation stabilisation après détérioration d'un des scores précités.	Évaluation régulière par neurologue, rhumatologue ou immunologiste clinique. Fréquence déterminée selon état clinique du patient. Évaluation réponse au traitement après 3 à 6 mois (3 à 6 traitements). Pour patients stables en traitement d'entretien : évaluation au minimum annuelle.	Arrêt si absence de bénéfice après 3 à 6 traitements.

GPC 1- Canada 2- R-U 3-Australie	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Polyneuropathie des soins intensifs					
1	s.o. (non recommandé)				
2	s.o. (non recommandé)				
3	s.o. (non recommandé)				
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)					
1	Initial: 2 g/kg en 2 à 5 jours. Entretien: approche systématique pour déterminer dose minimale; poursuite du traitement basée sur mesures objectives efficacité. Dose maximum : 2 g/kg par traitement	Si traitement long terme : prise en charge par spécialiste PIDC	n.d.	n.d.	n.d.
2	2 doses (2 g/kg sur plusieurs jours) à 6 semaines d'intervalle. Recommencer lors de rechute et répéter en utilisant le temps de rechute comme intervalle entre les traitements	Diagnostic probable ou certain, établi par neurologue selon recommandations de l'EFNS/Peripheral Nerve Society	Amélioration sur 3 des 5 mesures : score MRC, score ONLS, score total sensitif INCAT, <i>up and go 10-m walk</i> , autre mesure validée d'invalidité	n.d.	n.d.
3	Initial: 2 g/kg en 2 à 5 doses. Entretien : 0,4–1 g/kg, aux 2 à 6 semaines. La quantité par dose devrait être ajustée en fonction de la réponse individuelle. Viser dose minimale nécessaire pour maintenir état fonctionnel optimal.	Diagnostic vérifié par neurologue	Amélioration des scores fonctionnels d'activités de la vie quotidienne, des scores quantitatifs musculaires, de l'évaluation musculaire de l'échelle MRC ou du score de neuropathie OU stabilisation de la maladie définie par stabilisation d'un des scores précités après observation d'une détérioration	Évaluation régulière par neurologue. Fréquence déterminée selon état clinique du patient. Évaluation de la réponse après 3 à 6 mois (3 à 6 traitements). La plupart des patients répondent dans les 3 mois. Délai de 6 mois peut être nécessaire en cas de dégénérescence axonale importante. Pour patients stables en entretien : évaluation au minimum annuelle.	Arrêt si absence de bénéfice après 3 à 6 traitements
Sclérose en plaques (forme rémittente)					
1	1 g/kg/mois avec ou sans induction par une dose de 2 g/kg sur 5 jours. Approche systématique pour déterminer dose minimale.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	s.o. (non recommandé)				
3	Initial : 2 g/kg en 2 à 5 doses. Entretien : 0,4-1g/kg aux 4 à 6 semaines. Viser dose minimale pour maintenir état fonctionnel optimal.	Diagnostic de sclérose en plaques rémittente confirmé, selon les critères de Donald <i>et al.</i> (2001), par un neurologue	Amélioration du taux de rechute en comparaison au niveau pré-traitement. Autres mesures utiles : score EDSS, score fonctionnel de sclérose en plaques, autres mesures fonctionnelles.	Évaluation régulière par neurologue tous les 6 mois.	n.d.
Sclérose latérale amyotrophique					
1	s.o. (non recommandé)				
2	s.o. (non recommandé)				
3	s.o. (non recommandé)				
Syndrome de Guillain-Barré					

GPC 1- Canada 2- R-U 3-Australie	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
1	2/kg sur 2 à 5 jours (enfant sur 2 jours)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	2 g/kg sur 5 jours (période de temps plus courte non recommandée car potentiels surcharge en fluide et problèmes anatomiques). Une seconde dose peut être considérée à 14 jours pour patients non répondeurs ou dont l'état de santé s'est détérioré récemment	Diagnostic à l'hôpital. Preuve du degré d'invalidité et du diagnostic. Débuter le traitement au plus tôt, de préférence dans les 2 premières semaines	n.d.	n.d.	n.d.
3	2 g/kg en 2 à 5 doses. Environ 10 % des patients rechuteront et nécessiteront un second traitement. Le second traitement doit être administré uniquement après évaluation et sur avis d'un neurologue	n.d.	Évaluation par neurologue recommandée mais non nécessaire. Critère principal : amélioration du degré d'invalidité 4 semaines après le traitement. Critères secondaires : temps à la reprise de la marche sans aide, temps à la reprise de la marche avec aide, temps jusqu'à arrêt de la ventilation, décès ou invalidité, fluctuation liée au traitement	n.d.	n.d.
Syndrome de la personne raide					
1	Initial : 2 g/kg en 2 à 5 jours (en 2 jours pour enfant). Entretien : basée sur des mesures objectives d'évaluation d'efficacité et la plus petite dose. Dose maximale de 2g/kg par traitement.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	2 doses (2 g/kg administré sur plusieurs jours) espacées de 6 semaines. Recommencer lors de la rechute et répéter en utilisant le temps de rechute comme intervalle de traitement	Preuve auto-anticorps GAD-65 ou GAD-67.	Réduction raideur, <i>Up and go 10-m walk</i> , nombre de spasmes par jour	n.d.	n.d.
3	Initial : 2 g/kg en 2 à 5 doses. Entretien : 1–2 g/kg aux 4 à 6 semaines. Viser dose minimale pour maintenir état fonctionnel optimal. Dose supérieure à 1 g/kg/J contre-indiquée pour certains produits.	Diagnostic confirmé par neurologue.	Indicateurs objectifs de soulagement des symptômes de raideur incluant : amélioration ou stabilisation des scores d'activités de la vie quotidiennes, autres systèmes d'évaluation spécifiques (ex. index de distribution de la rigidité ou échelle de sensibilité accrue).	Évaluation régulière par neurologue. Fréquence déterminée selon état clinique du patient. Patients stables en entretien : évaluation au minimum annuelle.	n.d.
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton					
1	Initial : 2g/kg sur 2 à 5 jours. Entretien : dose minimale efficace; utilisation prolongée basée sur mesures objectives efficacité. Dose maximale de 2g/kg par traitement.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

GPC 1- Canada 2- R-U 3-Australie	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
2	2 g/kg sur 2 à 5 jours	Diagnostic par neurologue	Amélioration fatigabilité et faiblesse musculaire. Scores pouvant être utilisés : temps d'abduction du bras en avant (jusqu'à 5 mn), score quantitatif de myasthénie grave, fonction respiratoire, variation du score musculaire myasthénique	n.d.	n.d.
3	Initial : 2g/kg sur 2-5 jours. Entretien : 0,4-1g/kg aux 2 à 6 semaines. Viser la dose minimale pour maintenir l'état fonctionnel optimal.	Évaluation obligatoire par neurologue	Amélioration scores fonctionnels des activités de la vie quotidienne ou scores quantitatifs musculaires ou évaluation musculaire sur l'échelle MRC OU stabilisation maladie définie par observation stabilisation après détérioration d'un des scores précités.	Évaluation régulière par un neurologue. Fréquence déterminée selon l'état clinique du patient. Évaluation initiale tous les 3 à 6 mois. Pour patients stables en entretien : évaluation au minimum annuelle.	Arrêt si absence de bénéfice après 3 à 6 traitements.
Syndrome opsomyoclonique					
1	s.o. (non recommandé)				
2	s.o. (absence de recommandation)				
3	s.o. (non examiné)				
Syndrome POEMS					
1	s.o. (non recommandé)				
2	s.o. (absence de recommandation)				
3	s.o. (non examiné)				
Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)					
1	2 g/kg sur 2 jours	Consultation d'un expert pour le diagnostic	n.d.	n.d.	n.d.
2	s.o. (absence de recommandation)				
3	n.d.				
Troubles du spectre de l'autisme					
1	s.o. (non recommandé)				
2	s.o. (non recommandé)				
3	s.o. (non examiné)				

EDSS : *Expanded Disability Status Scale*; g : gramme; GPC : guide de pratique clinique; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; INCAT : *Inflammatory Neuropathy Causes and Treatment*; kg : kilogramme; mn : minute; MRC : Medical Research Council; n.d. : non disponible; ONLS : *Overall Neuropathy Limitation Scale*; RU : Royaume-Uni; s.o. : sans objet

Note : Il n'a pas été retrouvé dans les recommandations du DoH 2012, du NBA 2012 ou de Feasby 2007 d'informations spécifiques par indication concernant les contre-indications, la voie d'administration, la vitesse de perfusion et la durée du traitement.

Tableau H-2. Modalités d'usage des IgIV, pour l'ensemble des indications neurologiques, provenant des guides de pratique clinique

GPC	Précautions	Dose et fréquence d'administration	Durée traitement
Canada [Feasby <i>et al.</i> , 2007]	n.d.	n.d.	n.d.
Royaume-Uni [DoH, 2012]	Patients à risque d'IR : préférer les produits ne contenant pas ou peu de sucre. Patients ayant fait une réaction anaphylactique suite à l'administration d'Ig : utiliser des produits contenant peu d'IgA.	La dose habituelle communément acceptée en traitement immunomodulateur est de 2g/kg en 5 doses quotidiennes de 0,4 g/kg, bien que certains médecins préfèrent deux doses quotidiennes de 1g/kg chacune. Chez les patients requérant un traitement immunomodulateur à long terme, une démarche appropriée devrait être réalisée pour réduire la dose, soit en augmentant l'intervalle entre les traitements, soit en utilisant des doses réduites, ou les deux*. Patients dont l'IMC est ≥ 30 kg/m ² ou dont le poids réel est plus de 20 % supérieur au poids idéal : les prescripteurs devraient tenir du poids ajusté pour calculer la dose d'IgIV.	Traitement de court terme : ≤ 3 mois Traitement de long terme : ≥ 3 mois (nécessité de reconsidérer le traitement tous les ans)
Australie [NBA, 2012]	n.d.	Bien qu'il existe certaines données à l'appui de l'utilisation d'une posologie basée sur le poids maigre, des recherches supplémentaires sont nécessaires. Déterminer pour chaque patient la dose la plus faible et la durée de traitement la plus courte permettant d'atteindre le résultat clinique souhaité	n.d.

GPC : guide de pratique clinique; g : gramme; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; IMC : indice de masse corporelle; IR : insuffisance rénale; kg : kilogramme; n.d. : non disponible

* Le document précise que la dose d'entretien pour les patients répondeurs aux Ig n'est pas bien définie. Pour certaines indications neurologiques, le temps de rechute comme intervalle entre deux doses est retenu. Cette approche est justifiée par des résultats du *Oxford Programme for Immunomodulatory Immunoglobulin Therapy*.

Note : Il n'a pas été retrouvé de recommandations générales sur les contre-indications, les critères d'amorce, d'évaluation ou d'arrêt de traitement dans les 3 GPC retenues.

Tableau H-3. Modalités d'usage provenant des monographies pour les préparations d'IgIV ayant une indication homologuée en neurologie

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières	Posologie et considérations posologiques
GAMMAGARD LIQUID	<p>- Réactions d'hypersensibilité grave à l'Ig (humaine).</p> <p>- Les patients qui ont un important déficit en IgA (IgA < 0,05 g/L) peuvent produire des anticorps pouvant provoquer une réaction anaphylactique grave. Des cas d'anaphylaxie associés à l'utilisation de GAMMAGARD LIQUID ont été signalés, même s'il contient peu d'IgA ($\leq 0,14$ mg par mL).</p>	<p>L'administration d'IgIV a été associée à des cas de dysfonction rénale, d'IR aiguë, de néphrose osmotique, d'accidents thrombotiques et de décès. En particulier chez les patients prédisposés à une insuffisance rénale aiguë, les préparations d'IgIV doivent être administrées à la concentration minimale disponible et au débit de perfusion le plus faible possible. Faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des Ig en raison de signalements d'accidents thrombotiques et thromboemboliques associés au traitement par IgIV.</p>	<p>Grossesse et allaitement : administration avec prudence.</p> <p>Gériatrie et pédiatrie : aucune étude gériatrique ou pédiatrique précise n'a été menée.</p>	<p>Neuropathie motrice multifocale : 0,5 à 2,4 g/kg tous les mois selon la réponse clinique.</p> <p>Patients présentant un risque d'IR aiguë ou d'EI thromboemboliques : administrer au débit de perfusion le plus faible. Les patients doivent être adéquatement hydratés avant l'administration.</p> <p>Patients amorçant un traitement ou changeant de marque d'IgIV : amorcer la perfusion au débit le plus faible puis augmenter jusqu'au débit maximal si patients ont toléré plusieurs perfusions aux débits intermédiaires de perfusion.</p>
PRIVIGEN	<p>- Patient avec déficit sélectif en IgA et présence d'anticorps anti-IgA confirmée.</p> <p>- Antécédents de réaction anaphylactique ou de réaction systémique grave associée à l'administration d'Ig humaines.</p> <p>- Hyperprolinémie (car L-Proline utilisé comme stabilisant).</p>	<p>L'administration d'IgIV a été associée à des cas de dysfonction rénale, d'IR aiguë, de néphrose osmotique, et de décès. Patients jugés à risque de développer une dysfonction rénale en raison d'une IR préexistante ou d'une prédisposition à l'IR aiguë : administrer à la vitesse de perfusion la plus lente possible. Faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des Ig en raison de données cliniques sur l'existence d'une association entre l'administration d'Ig et des événements thromboemboliques.</p>	<p>Femmes enceintes ou qui allaitent : le produit ne doit être administré si les avantages l'emportent sur les risques associés à l'utilisation.</p> <p>Pédiatrie (indication PIDC) : la posologie et le mode d'administration chez les enfants et les adolescents ne doivent pas différer de ceux des adultes, car la posologie pour chaque indication dépend du poids corporel et doit être ajustée en fonction des résultats cliniques.</p> <p>Gériatrie : Privigen® doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de plus de 65 ans qui sont considérés comme présentant un risque accru de développer une IR. Pour les patients à risque de développer une IR, la vitesse de perfusion doit être la plus lente possible.</p>	<p>PIDC : Dose initiale de 2 g/kg de poids corporel répartie sur 2 à 5 jours consécutifs, suivi de doses d'entretien de 1g/kg de poids corporel administrées sur un ou deux jours consécutifs toutes les semaines. S'assurer que les patients présentant une IR préexistante et que ceux prédisposés à une IR aiguë ne souffrent pas d'une déplétion volumique avant d'amorcer la perfusion. Les signes vitaux devraient être surveillés attentivement tout au long de la perfusion. Si des EI surviennent, la perfusion devrait être ralentie ou interrompue jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent. La perfusion pourra alors se poursuivre mais à une vitesse de perfusion confortable pour le patient.</p>
GAMUNEX et IGIVnex	<p>- Patient ayant une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou à des composants du</p>	<p>Signalements que les IgIV étaient associées au dysfonctionnement rénal, à l'IR, à la néphrose osmotique et à la mort.</p> <p>Signalements d'une anémie hémolytique, une hémolyse, et une réaction hémolytique en association à l'utilisation de GAMUNEX.</p>	<p>Femmes enceintes : administration pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue</p> <p>Femmes allaitantes : Les immunoglobulines passent dans le lait maternel et peuvent contribuer à</p>	<p>PIDC : Dose initiale de 2 g/kg, sur 2 à 4 jours consécutifs. Entretien : 1 g/kg sur 1 ou 2 jours de suite toutes les 3 semaines.</p> <p>Syndrome de Guillain-Barré : 2 g/kg sur 2 à 5 jours consécutifs.</p> <p>Si EI surviennent : la vitesse de perfusion peut être</p>

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières	Posologie et considérations posologiques
	<p>contenant.</p> <p>- Antécédents de réaction anaphylactique ou de réaction générale grave aux Ig humaines. Gamunex[®] doit être administré avec une extrême prudence aux personnes présentant un déficit sélectif grave en IgA (IgA sériques < 0,05 g/l) et chez lesquels des anticorps anti-IgA sont présents.</p>	<p>User de preuve de prudence lors de la prescription et de l'administration des Ig, car des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'Ig, tous types confondus, et la survenue d'événements thrombo-emboliques.</p>	<p>la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né.</p> <p>Gériatrie : Aucune étude n'a porté sur des personnes âgées.</p> <p>Pédiatrie : <i>information non pertinente, car relative aux indications non neurologiques</i></p>	<p>réduite ou la perfusion interrompue jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. La perfusion peut alors être reprise à une vitesse qui n'indispose pas le patient. Vérification périodique de la fonction rénale importante quand on croit que le risque d'IR aiguë est accru. Évaluer fonction rénale, notamment en dosant l'azote uréique du sang (AUS)/la créatinine sérique, avant la perfusion initiale, et à intervalle convenables par la suite. En cas de détérioration de la fonction rénale, l'arrêt doit être envisagé. Quand on croit qu'un dysfonctionnement rénal peut survenir, il peut être prudent de réduire la vitesse de perfusion à moins de 8 mg/kg/min. Patients exposés à l'IR aiguë : réduire la dose, la concentration et/ou la vitesse de perfusion. Il convient de s'assurer que le patient ne présente pas d'hypovolémie avant d'amorcer la perfusion.</p>

El : effets indésirables; g : gramme; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; IR : insuffisance rénale; kg : kilogramme; PIDC : Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

RÉFÉRENCES

- Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hassin-Baer S, Barak Y, Gornish M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998;50(2):398-402.
- Afzal A, Ashraf S, Shamim S. Opsoclonus myoclonus syndrome: An unusual presentation for West Nile virus encephalitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2014;27(2):108-10.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation critique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Alipour-Faz A, Shojaei M, Peyvandi H, Ramzi D, Oroei M, Ghadiri F, Peyvandi M. A comparison between IVIG and plasma exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Belg* 2017;117(1):245-9.
- Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, Dalmau J. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr* 2013;162(4):850-6.e2.
- Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47(3):678-83.
- Bakker J et Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG). *Can J Neurol Sci* 2004;31(2):265-7.
- Barnett C, Wilson G, Barth D, Katzberg HD, Brill V. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(1):94-7.
- BC Provincial Blood Coordinating Office (BC PBCO). Intravenous immune globulin (IVIG) utilization management program guidelines. Ver 4.1. Vancouver, BC : BC PBCO; 2014. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/IVIG/um.ivig.0007_ivig_utilization_management_program_guidelines.pdf.
- Bhandari HS. Presentation of opsoclonus myoclonus ataxia syndrome with glutamic acid decarboxylase antibodies. *BMJ Case Rep* 2012;2012:bcr2012006339.
- Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: Incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2013;54(3):543-50.
- Bohan A et Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975a;292(7):344-7.
- Bohan A et Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975b;292(8):403-7.

- Boris M, Goldblatt A, SM E. Improvement in children with autism treated with intravenous gamma globulin. *J Nutr Environ Med* 2006;15(4):1-8.
- Brenton JN, Kim J, Schwartz RH. Approach to the management of pediatric-onset anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis: A case series. *J Child Neurol* 2016;31(9):1150-5.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol* 2010;63(12):1308-11.
- Cantinioux S, Azulay JP, Boucraut J, Pouget J, Attarian S. Le syndrome de l'homme raide : formes cliniques, traitement et profil évolutif. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(8-9):832-9.
- Chakrabarty B, Tripathi M, Gulati S, Yoganathan S, Pandit AK, Sinha A, Rathi BS. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: Experience of a tertiary care teaching center from North India. *J Child Neurol* 2014;29(11):1453-9.
- Chan YC, Lo YL, Chan ES. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD006521.
- Chaudhuri JR, Alladi S, Rukmini Mridula K, Boddu DB, Rao MV, Hemanth C, et al. Clinical outcome of Guillain-Barré syndrome with various treatment methods and cost effectiveness: A study from tertiary care center in South India: Yashoda GBS Registry. *Neurology Asia* 2014;19(3):263-70.
- ClinicalTrials.gov. A phase 3 study evaluating safety and effectiveness of immune globulin intravenous (IGIV 10%) for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease [site Web]. NCT00818662. Bethesda, MD : National Library of Medicine (NLM); 2009. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00818662> (consulté le 26 juin 2016).
- Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: A short-term nationwide study. *J Neurol* 2014;261(11):2159-64.
- Comi G, Roveri L, Swan A, Willison H, Bojar M, Illa I, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249(10):1370-7.
- Corporation Baxalta Canada. Monographie : GAMMAGARD LIQUID. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10%. Mississauga, ON : Corporation Baxalta Canada; 2015. Disponible à : http://www.baxalta.ca/downloads/Product_Monographs/fr/Gammagard%20Liquid.pdf.
- Cree BA. Placebo controlled trials in neuromyelitis optica are needed and ethical. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(6):536-45.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Guide d'interprétation des essais comparatifs avec randomisation. Traduction en français : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [Titre original : Randomised controlled trials checklist]. Oxford, Royaume-Uni ; Québec, Qc : CASP UK ; INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/CASP_ECR_FR2013_V1401_2015.pdf.

- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Privigen®. Immunoglobuline intraveineuse (humaine). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2015. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Privigen/FR/Privigen-Monographie-de-produit.pdf>.
- Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001a;345(26):1870-6.
- Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001b;56(3):323-7.
- Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48(3):712-6.
- Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, Dambrosia J, Soueidan S, Stein DP, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40(5):792-5.
- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329(27):1993-2000.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1091-8.
- Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61(1):25-36.
- De Montmollin E, Demeret S, Brulé N, Conrad M, Dailler F, Lerolle N, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in adult patients requiring intensive care. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(4):491-9.
- DelGiudice-Asch G, Simon L, Schmeidler J. Brief report: A pilot open clinical trial of intravenous immunoglobulin in childhood autism. *J Autism Dev Disord* 1999;29(2):157-60.
- Department of Health (DoH). Clinical guidelines for immunoglobulin use – Second edition update Scotland. Édimbourg, Écosse : NHS Scotland; 2012. Disponible à : <http://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/clinimmumoMarch12.pdf>.
- Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD001797.
- Eftimov F, Vermeulen M, de Haan RJ, van den Berg LH, van Schaik IN. Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14(2):93-100.
- Elsone L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: Experience in 10 patients. *Mult Scler* 2014;20(4):501-4.

- Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: A dose-finding trial. *Neurology* 2008;71(4):265-71.
- Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997;349(9052):589-93.
- Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(2 Suppl 1):S57-107.
- Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66(1):11-8.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Communication: New boxed warning for thrombosis related to human immune globulin products [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2013. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20170118084914/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm375096.htm>.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Communication: Updated information on the risks of thrombosis and hemolysis potentially related to administration of intravenous, subcutaneous and intramuscular human immune globulin products [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2012. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20170112095655/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm327934.htm>.
- Food and Drug Administration (FDA). Dear Doctor Letter - Important drug warning: Immune globulin intravenous (human) [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 1998. Disponible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm105914.htm>.
- Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2017;59(2):136-44.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(12):CD002277.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002275.
- Giometto B, Vitaliani R, Lindeck-Pozza E, Grisold W, Vedeler C. Treatment for paraneoplastic neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(12):CD007625.
- Gnanapavan S, Vincent A, Giovannoni G. Surviving stiff-person syndrome: A case report. *J Neurol* 2011;258(10):1898-900.
- Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD003643.

- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15(4):391-404.
- Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2).
- Grifols Canada. Monographie de produit : Gamunex®. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée.; 2016a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00033685.PDF.
- Grifols Canada. Monographie de produit : IGIVnex®. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée.; 2016b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00033674.PDF.
- Gupta S, Aggarwal S, Head C. Dysregulated immune system in children with autism: Beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. *J Autism Dev Disord* 1996;26(4):439-52.
- Hacohen Y, Absoud M, Hemingway C, Jacobson L, Lin JP, Pike M, et al. NMDA receptor antibodies associated with distinct white matter syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1(1):e2.
- Hadden RD et Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: Improved tolerability and patient satisfaction. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8(1):14-9.
- Hadden RD, Nobile-Orazio E, Sommer C, Hahn A, Illa I, Morra E, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline* on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11(1):9-19.
- Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, Oh M, Empson VG, Leibl H, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(4):321-30.
- Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010;75(15):1377-80.
- Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: A randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol* 2009;16(5):631-8.
- Hassan KA, Kalemkerian GP, Trobe JD. Long-term survival in paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome associated with small cell lung cancer. *J Neuroophthalmol* 2008;28(1):27-30.
- Héma-Québec. Rapport annuel 2013-2014. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2014. Disponible à : [https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA_2013-2014/HQ_RA_2013-2014_FR_FINAL\(1\).pdf](https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA_2013-2014/HQ_RA_2013-2014_FR_FINAL(1).pdf).
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60.

- Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, Enriquez MM, Koelmel HW, Fernandez O, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9440):1149-56.
- Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD002063.
- Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2(8093):750-3.
- Iizuka T, Kaneko J, Tominaga N, Someko H, Nakamura M, Ishima D, et al. Association of progressive cerebellar atrophy with long-term outcome in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2016;73(6):706-13.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques – Guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2015. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2094_incidents_accidents_transfusionnels_systeme_hemovigilance.pdf.
- Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: Temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133(Pt 6):1655-67.
- Jonch AE, Danielsen ER, Thomsen C, Meden P, Svenstrup K, Nielsen JE. Intravenous immunoglobulin treatment in a patient with adrenomyeloneuropathy. *BMC Neurol* 2012;12:108.
- Jones K, Pitceathly RD, Rose MR, McGowan S, Hill M, Badrising UA, Hughes T. Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(2):CD004303.
- Katzberg HD, Rasutis V, Bril V. Subcutaneous immunoglobulin for treatment of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2016;54(5):856-63.
- Kawagashira Y, Watanabe H, Morozumi S, Iijima M, Koike H, Hattori N, Sobue G. Differential response to intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy among multifocal and polyneuropathy types of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neurosci* 2010;17(8):1003-8.
- Kawagashira Y, Watanabe H, Oki Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, et al. Intravenous immunoglobulin therapy markedly ameliorates muscle weakness and severe pain in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(8):899-901.
- Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD003279.

- Kile S, Au W, Parise C, Rose K, Donnel T, Hankins A, et al. IVIG treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: A randomised double-blinded exploratory study of the effect on brain atrophy, cognition and conversion to dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(2):106-12.
- Kocer B, Yildirim-Gurel S, Tali ET, Irkec C, Isik S. The role of qualitative and quantitative MRI assessment of multiple sclerosis lesions according to their in evaluating the efficacy of intravenous immunoglobulin G. *Neuroradiology* 2004;46(4):287-90.
- Koul R, Al Futaisi A, Alzri F, Jain R. Rasmussen's encephalitis: A case report. *J Pediatr Neurol* 2010;8(2):223-6.
- Kupila L, Jutila L, Immonen A, Vanninen R, Mervaala E, Pateau A, et al. Late-onset Rasmussen's encephalitis and long-term remission. *Epileptic Disord* 2011;13(1):88-91.
- Leen WG, Weemaes CM, Verbeek MM, Willemsen MA, Rotteveel JJ. Rituximab and intravenous immunoglobulins for relapsing postinfectious opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Neurol* 2008;39(3):213-7.
- Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: Clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol* 2002;9(6):565-72.
- Lin C, Wang K, Hsu L, Lin K, Tsai C. Early intravenous immunoglobulin (IVIG) may be effective in severe brainstem-spinal encephalomyelopathy refractory to steroid suggestive of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology Asia* 2012;17(2):159-62.
- Lunn MP et Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5):CD002827.
- Lunn MP et Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-Myelin-Associated Glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002827.
- Magraner MJ, Coret F, Casanova B. The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica. *Neurologia* 2013;28(2):65-72.
- Mariette X, Chastang C, Clavelou P, Louboutin JP, Leger JM, Brouet JC. A randomised clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. The IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(1):28-34.
- Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Randomized controlled trial study. *Eur J Neurol* 2017;24(2):412-8.
- Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2014;21(12):1465-70.

- Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2013;20(5):836-42.
- Ministère de la Santé et des Soins de longue durée (MSSLD), Réseau régional ontarien de coordination du sang (RRoCS), Groupe aviseur ontarien sur l'IgIV. Stratégie ontarienne de gestion de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Toronto, ON : MSSLD; 2012. Disponible à : http://www.transfusionontario.org/media/2%200%20IVIG%20Strategy_v2012-03-31-final-fr.pdf.
- Misbah SA, Baumann A, Fazio R, Dacci P, Schmidt DS, Burton J, Sturzenegger M. A smooth transition protocol for patients with multifocal motor neuropathy going from intravenous to subcutaneous immunoglobulin therapy: An open-label proof-of-concept study. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16(2):92-7.
- Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y, Group GBS. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2012;22(3):382-93.
- National Blood Authority (NBA). Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second edition. Canberra, Australie : NBA (Australia); 2012. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf.
- Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review. *Expert Rev Neurother* 2015;15(12):1391-419.
- Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): An overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(1):CD010369.
- Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med* 2007;46(19):1671-2.
- Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV Jr. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003;27(1):117-21.
- Olyaeemanesh A, Rahmani M, Goudarzi R, Rahimdel A. Safety and effectiveness assessment of intravenous immunoglobulin in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran* 2016;30:336.
- Pai MP et Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother* 2000;34(9):1066-9.
- Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78(13):1009-15.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354(9185):1153-8.

- Plioplys AV. Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism. *J Child Neurol* 1998;13(2):79-82.
- Pohlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, König N, et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: A randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler* 2007;13(9):1107-17.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227-31.
- Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve* 2016 [Epub ahead of print].
- Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD001798.
- Ravaglia S, Piccolo G, Ceroni M, Franciotta D, Pichiecchio A, Bastianello S, et al. Severe steroid-resistant post-infectious encephalomyelitis: General features and effects of IVIg. *J Neurol* 2007;254(11):1518-23.
- Réseau régional ontarien de coordination du sang (RROCS). Lignes directrices ontariennes de gestion de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV) – Version 3.0. Toronto, ON : RROCS; 2016. Disponible à : <http://transfusionontario.org/fr/download/ontario-intravenous-immune-globulin-ivig-utilization-management-guidelines-2/>.
- Rose MR, Jones K, Leong K, Walter MC, Miller J, Dalakas MC, et al. Treatment for inclusion body myositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD001555.
- Santé Canada. Information sur le risque de formation de caillots sanguins avec les produits d'immunoglobulines [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014a. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41783a-fra.php>.
- Santé Canada. Résumé de l'examen d'innocuité - Immunoglobulines - Risque de caillots sanguins (thrombose) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014b. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/immuno-fra.php>.
- Santé Canada. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) : effets hémolytiques. *Bulletin canadien des effets indésirables* 2009;19(4):1-3. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcej_v19n4-fra.pdf.
- Sartori S, Nosadini M, Cesaroni E, Falsaperla R, Capovilla G, Beccaria F, et al. Paediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: The first Italian multicenter case series. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(4):453-63.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- Strasser-Fuchs S, Fazekas F, Deisenhammer F, Nahler G, Mamoli B. The Austrian Immunoglobulin in MS (AIMS) study: Final analysis. *Mult Scler* 2000;6(Suppl 2):S9-13.

- Tamburin S et Zanette G. Intravenous immunoglobulin for the treatment of diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Pain Med* 2009;10(8):1476-80.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(2):157-65.
- Tosun A, Serdaroglu G, Polat M, Tekgul H, Gokben S. Evaluation of the cases with acute disseminated encephalomyelitis. *Indian J Pediatr* 2009;76(5):547-50.
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD011381.
- Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van Es HW, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: Diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol* 2000;48(6):919-26.
- Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004429.
- Van Schaik IN, van Geloven N, Bril V, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (The PATH Study): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;17(1):345.
- Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004429.
- Viswanathan S, Wong AH, Quek AM, Yuki N. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol* 2015;282:92-6.
- Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, Schroder M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: A double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000;247(1):22-8.
- Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, Grantz H, Grant PJ, D'Souza P, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55(10):860-7.e2.
- Wright S, Hachohen Y, Jacobson L, Agrawal S, Gupta R, Philip S, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: Results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child* 2015;100(6):521-6.
- Yoon MS, Gold R, Kerasnoudis A. Subcutaneous immunoglobulin in treating inflammatory neuromuscular disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8(4):153-9.
- Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, Ducray F, Gitiaux C, Villega F, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol* 2015;262(8):1859-66.
- Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, Chiang SM, Shuang K, Lin MT, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav* 2017;68:57-65.