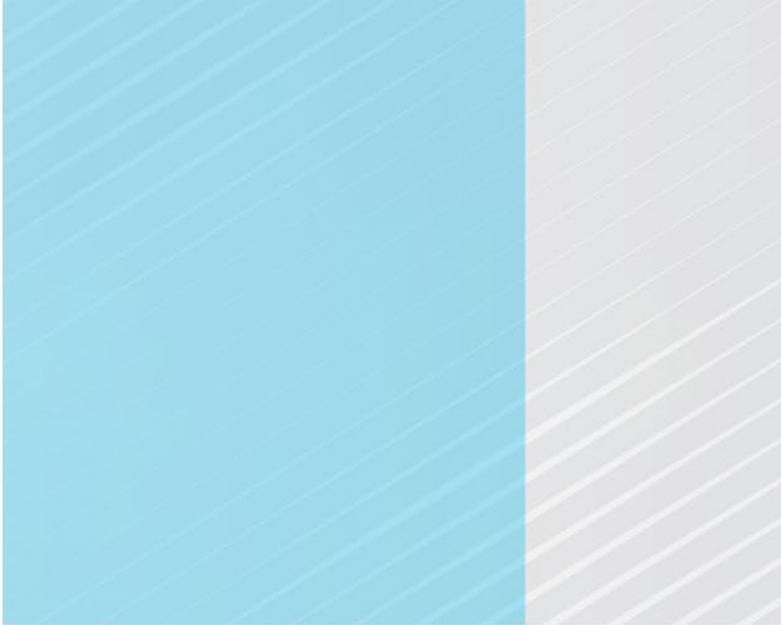


**Immunoglobulines intraveineuses et
sous-cutanées – usage en
immunologie clinique**

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

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées – usage en immunologie clinique

Rédaction

Geneviève Morrow

Collaboration

Julie Lefebvre

Coordination scientifique

Marie-Claude Breton

Direction

Catherine Truchon

Ann Lévesque



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

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Geneviève Morrow, Ph. D.

Collaboratrice interne

Julie Lefebvre, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Directrice adjointe

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

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

Repérage de l'information scientifique

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

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Bureau – Méthodologies et éthique

Geneviève Corriveau, M. Sc

Carole-Line Nadeau, M. A.

Soutien administratif

Laura Guiol

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN 978-2-555-00059-9 (PDF) (2^e édition – 2025)

ISBN 978-2-550-86742-5 (PDF) (1^{re} édition – 2020)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées – usage en immunologie clinique - Mise à jour. Rapport en soutien rédigé par Geneviève Morrow. Québec, Qc : INESSS; 2025. 99 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité d'experts sont :

D^{re} Mélissa Boileau, hémato-oncologue, médecine transfusionnelle, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

D^r Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Institut de recherche clinique de Montréal

D^r Charles A. Filion, immunologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

D^r Louis Marois, immunologue pédiatre, spécialiste en maladies neuromusculaires, Centre hospitalier universitaire de Québec – Centre hospitalier de l'Université Laval

D^{re} Valérie Massey, immunologue, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

D^r Benjamin Rioux-Massé, hématologue, médecine transfusionnelle, Centre hospitalier universitaire de Montréal

Lectrices externes

Pour ce rapport les lectrices externes sont :

D^{re} Hannah Laure Elfassy, immunologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^{re} Roxane Labrosse, immunologue pédiatre, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Autres contributions

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

D^{re} Anne-Sophie Lemay, hémato-oncologue, médecine transfusionnelle, Centre hospitalier universitaire de Montréal

M^{me} Rima Khalil, directrice, Direction des produits stables, Héma-Québec

Déclaration d'intérêts

Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Outre leurs affiliations respectives ci-haut mentionnées, les parties prenantes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts en lien avec les immunoglobulines humaines non spécifiques sont mentionnées ci-dessous.

Les conflits d'intérêts ont été évalués au cas par cas. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce projet.

D^e Mélissa Boileau a déclaré avoir reçu des honoraires pour sa participation à du préceptorat en hémophilie (Roche). Elle est également membre d'un sous-comité de gestion des IgIV du ministère de la Santé et des Services sociaux et de la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale.

D^r Hugo Chapdelaine a déclaré avoir reçu des honoraires pour la participation aux travaux d'un comité-conseil (Takea, CSL-Behring, Biocryst, Pharming, Argenx) et pour des présentations à des conférences (AbbVie, Takeda, AstraZeneca Rare Diseases-Alexion). Il a également agi en tant qu'investigateur principal, sans rémunération, pour des projets de recherches subventionnés par AstraZeneca Rare Diseases (Alexion), Sobi, Pharmvaris, Kalvista, Takeda, CSL-Behring et Sanofi. Le D^r Chapdelaine est également membre du comité médical de l'AOHQ, de l'APIQ et d'ImmUnity Canada de même que du comité de direction de la CHAEN.

D^e Roxane Labrosse a déclaré avoir reçu des honoraires pour la rédaction d'un manuscrit visant à sensibiliser les médecins de famille au diagnostic des déficits immunitaires primaires (Grifols). Elle a aussi participé à la rédaction d'une étude primaire comparant l'efficacité de l'administration hebdomadaire d'IgPro20 à celle bimensuelle dans le contexte des déficits immunitaires primaires.

D^r Louis Marois a déclaré avoir reçu des honoraires pour sa participation aux travaux du comité consultatif sur le Rupall (Pediapharm) et pour avoir agi à titre d'expert lors de rencontres avec des parties prenantes (Orladeyo).

D^e Valérie Massey a déclaré avoir reçu des honoraires pour sa participation aux travaux d'un comité-conseil sur les maladies inflammatoires (Novartis) et pour une présentation à des médecins de famille (Novartis).

D^r Rami Massie est membre du comité consultatif provincial sur l'utilisation des immunoglobulines en neurologie, un sous-comité du comité consultatif national de médecine transfusionnelle. Le D^r Massie est également sous-investigateur d'un projet de recherche sur l'usage des immunoglobulines pour le traitement du syndrome post-poliomyélite.

D^r Benjamin Rioux-Massé est membre et membre exécutif du comité consultatif national de médecine transfusionnelle. Il est également chef du Service de médecine transfusionnelle d'Optilab du CHUM et directeur de la banque de sang du CHUM.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES.....	VII
INTRODUCTION.....	1
1 QUESTIONS D'ÉVALUATION.....	3
1.1 Questions d'évaluation.....	3
2 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE.....	5
2.1 Données scientifiques.....	5
2.2 Information et recommandations issues de la littérature.....	6
2.3 Données et éléments contextuels.....	6
2.4 Perspectives des parties prenantes.....	6
2.5 Intégration des savoirs.....	7
2.6 Description des documents retenus.....	7
3 ARGUMENTAIRES ET RECOMMANDATIONS.....	8
3.1 Généralités.....	10
3.2 Amorce du traitement par IgIV et IgSC.....	11
3.3 Suivi après l'amorce du traitement par IgIV et IgSC.....	13
3.4 Arrêt du traitement par IgIV et IgSC.....	13
3.4.1 Données scientifiques.....	13
3.4.2 Recommandations d'usage tirées des documents retenus.....	14
3.4.3 Information contextuelle.....	14
3.4.4 Perspectives des parties prenantes.....	14
3.5 Réactions transfusionnelles liées aux IgIV ou aux IgSC.....	15
3.6 Contre-indications relatives et précautions principales.....	15
3.7 Dose et fréquence d'administration des IgIV et des IgSC.....	16
3.7.1 IgIV.....	17
3.7.2 IgSC conventionnelles.....	20
3.7.3 IgSC facilitées.....	24
3.7.4 Autres considérations posologiques.....	26
3.8 Recommandations d'usage des immunoglobulines par condition immunologique d'intérêt.....	28
3.8.1 Déficits immunitaires primaires.....	28
3.8.2 Déficits immunitaires secondaires.....	45
FORCES ET LIMITES.....	66
RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX ET FUTURES DIRECTIONS.....	67
MISE EN ŒUVRE ET ÉVALUATION DE L'IMPACT.....	69
PROCHAINE MISE À JOUR.....	70
RÉFÉRENCES.....	71

ANNEXE I	86
Méthodologie détaillée.....	86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Sources d'information pour chacune des questions d'évaluation et type de revue de la littérature par dimension (si applicable)	5
Tableau 2	Modifications apportées issues des travaux publiés en 2025	8
Tableau I-1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations aux fins de la revue systématique (dimension clinique).....	88
Tableau I-2	Critères d'inclusion et d'exclusion des études primaires et revues systématiques (efficacité, innocuité).....	89
Tableau I-3	Formulation des recommandations.....	97

RÉSUMÉ

Introduction

Les immunoglobulines humaines non spécifiques sont un produit sanguin stable essentiel au traitement de plusieurs maladies, dont plusieurs conditions en immunologie clinique. L'approvisionnement en immunoglobulines humaines non spécifiques est coûteux et tributaire de l'offre limitée – de grands volumes de plasma issus de dons sont requis – et de la demande croissante au niveau international. Le Québec est l'une des autorités qui consomment le plus d'immunoglobulines humaines non spécifiques, ce qui a non seulement un impact important sur le budget en santé, mais le rend également vulnérable aux pénuries potentielles. Il est donc primordial de s'assurer de l'usage judicieux de cette ressource. C'est pourquoi l'INESSS a formulé, entre 2017 et 2022, une série de recommandations sur l'usage des immunoglobulines humaines non spécifiques en neurologie, en hématologie, en immunologie clinique, en dermatologie, en rhumatologie, en infectiologie, en transplantation d'organes solides, en cardiologie, en fertilité et pour les autres indications. L'actuel mandat visait à mettre à jour les recommandations d'usage en immunologie clinique afin de s'assurer qu'elles sont encore conformes aux plus récentes données scientifiques et en harmonie avec les meilleures pratiques cliniques.

Méthodologie

Dans le cadre de ces travaux, les dimensions populationnelle, socioculturelle, clinique, organisationnelle et économique découlant de [l'Énoncé de principes et des fondements éthiques](#) de l'INESSS ont été traitées.

Pour répondre à ce mandat, une revue systématique de la littérature scientifique a été réalisée à partir de publications répertoriées dans des bases de données bibliographiques et dans d'autres sources d'information. Les revues systématiques d'études primaires visaient à évaluer l'efficacité et l'innocuité des immunoglobulines humaines non spécifiques en repérant les nouvelles données scientifiques relatives aux déficits immunitaires primaires et secondaires. La revue systématique des documents qui présentent de l'information ou des recommandations cliniques a été effectuée pour documenter les aspects liés aux meilleures pratiques pour l'amorce, le suivi et l'arrêt du traitement aux immunoglobulines pour chacune des conditions immunologiques d'intérêt (dimension clinique).

Pour documenter les aspects populationnel, socioculturel et organisationnel, des revues narratives de la littérature ont été effectuées. L'aspect économique a été documenté en recueillant l'information relative au coût d'approvisionnement des immunoglobulines humaines non spécifiques.

Les perspectives des parties prenantes consultées durant ces travaux, dont celles des membres du comité consultatif, ont également apporté de l'information complémentaire pour l'ensemble des dimensions évaluées afin de mieux contextualiser les recommandations formulées à la pratique québécoise.

Finalement, la qualité globale des travaux et leur applicabilité ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes en immunologie.

Résultats

Au terme des travaux et à la suite du processus itératif avec les membres du comité consultatif, où ont été triangulées les données scientifiques, l'information et les recommandations tirées de la littérature consultée, les éléments contextuels et les perspectives des parties prenantes consultées ont permis de mettre à jour les recommandations de 2020 et de formuler de nouvelles recommandations sur l'usage des immunoglobulines humaines non spécifiques. Celles-ci sont présentées en détail au cœur du rapport et sont intégrées dans un outil clinique destiné principalement aux cliniciens qui administrent des immunoglobulines pour traiter des conditions immunologiques.

Modifications issues de la mise à jour

La mise à jour des données scientifiques et des recommandations de pratique clinique a permis de faire plusieurs changements à la section sur l'immunologie clinique de l'outil clinique. Outre l'ajout de recommandations relatives à la durée du traitement et au sevrage, les principales modifications aux recommandations d'usage des immunoglobulines humaines non spécifiques sont résumées ci-après.

IgIV et IgSC recommandées

- Plusieurs déficits immunitaires primaires pour lesquels les IgIV étaient recommandées en 2020 ont été regroupés dans la terminologie « hypogammaglobulinémies primaires causées par une faible production d'anticorps ». De plus, un délai pour la confirmation d'un diagnostic suspecté a été ajouté pour inciter les cliniciens à revoir la pertinence de l'usage des immunoglobulines dans ce contexte.
- L'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique a été regroupée avec celle causée par les traitements anticancéreux. La condition d'usage a été précisée pour mieux circonscrire la population chez laquelle les immunoglobulines présentent un avantage.

IgIV et IgSC envisageables en option de traitement

- Le déficit spécifique en anticorps et les déficits en sous-classes d'IgG ont été regroupés dans la terminologie « hypogammaglobulinémies primaires avec une production d'anticorps normale ou quasi normale ». La condition d'usage a été ajustée en conséquence.

- Les hypogammaglobulinémies secondaires autres que celles causées par un cancer ou son traitement ont été regroupées en une seule indication et la condition d'usage a été harmonisée.
- La lymphohistiocytose hémophagocytaire / syndrome d'activation macrophagique a été ajoutée à la liste des indications.

IgIV et IgSC non recommandées

- La terminologie employée pour les différentes indications qui sont demeurées dans cette catégorie a été simplifiée afin d'être plus en phase avec la pratique clinique.

Données insuffisantes

- La prophylaxie primaire chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire et le traitement immunomodulateur chez les personnes qui présentent une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ont été ajoutés à l'outil clinique.
- Le traitement d'une infection chez le nouveau-né prématuré dont le système immunitaire est immature a été déplacé dans cette catégorie.

En plus de ces modifications aux recommandations pour les diverses conditions immunologiques, l'information clinique contenue dans l'outil a été actualisée et les recommandations relatives aux modalités d'usage ont été mises à jour. Ainsi, une recommandation sur l'usage des immunoglobulines sous-cutanées facilitées a été ajoutée, et le libellé pour l'usage du calculateur de dose a été revu. De plus, des liens vers les formulaires normalisés du ministère de la Santé et des Services sociaux ont été ajoutés.

Conclusion

Sans se substituer au jugement clinique, ces travaux devraient soutenir les cliniciens qui traitent des personnes qui présentent une condition immunologique afin qu'ils fassent un usage judicieux des immunoglobulines humaines non spécifiques dans leur prise en charge thérapeutique. Les recommandations formulées serviront également à soutenir les instances ministérielles pour l'élaboration de mesures d'encadrement de l'usage des immunoglobulines en cas de pénurie.

Prochaine mise à jour

La pertinence de mettre de nouveau à jour les recommandations sur l'usage optimal des immunoglobulines humaines non spécifiques en immunologie clinique sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication de ce rapport ou plus tôt selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques ou des changements dans la disponibilité des immunoglobulines et selon les besoins du réseau de la santé et des services sociaux.

SUMMARY

Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulins - Use in Clinical Immunology

Introduction

Human non-specific immunoglobulins are a stable blood product essential for the treatment of many diseases, including many conditions in clinical immunology. The supply of human non-specific immunoglobulins is costly and dependent on limited supply - large volumes of donated plasma are required - and growing international demand. Quebec is one of the world's highest consumers of human non-specific immunoglobulin, which not only has a significant impact on the healthcare budget, but also makes it vulnerable to potential shortages. It is therefore essential to ensure the judicious use of this resource. That's why, between 2017 and 2022, the INESSS formulated a series of recommendations on the use of non-specific human immunoglobulins in neurology, hematology, clinical immunology, dermatology, rheumatology, infectiology, solid organ transplantation, cardiology, fertility and other indications. The current mandate was to update the recommendations for use in clinical immunology to ensure that they are still in line with the latest scientific data and in harmony with best clinical practices.

Methodology

As part of this work, the population, socio-cultural, clinical, organizational and economic dimensions arising from the INESSS [Statement of Principles and Ethical Foundations](#) were addressed.

To meet this mandate, a systematic review of the scientific literature was conducted, based on publications listed in bibliographic databases and other sources of information. Systematic reviews of primary studies were aimed at assessing the efficacy and safety of non-specific human immunoglobulins by identifying new scientific data relating to primary and secondary immune deficiencies. A systematic review of the literature presenting clinical information or recommendations was conducted to document aspects related to best practices for the initiation, follow-up and discontinuation of immunoglobulin therapy for each immunological condition of interest (clinical dimension).

To document the population, sociocultural and organizational aspects, narrative reviews of the literature were conducted. The economic aspect was documented by gathering information on the cost of supplying non-specific human immunoglobulins.

The perspectives of the stakeholders consulted during this work, including those of the members of the advisory committee, also provided additional information for all the dimensions assessed, in order to better contextualize the recommendations made to Quebec practice.

Finally, the overall quality of the work and its applicability were assessed by external readers specializing in immunology.

Results

Following an iterative process with the members of the advisory committee, which triangulated the scientific data, information and recommendations drawn from the literature consulted, contextual elements and the perspectives of the stakeholders consulted, the 2020 recommendations were updated and new recommendations on the use of non-specific human immunoglobulins were formulated. These are presented in detail in the main body of the report and are integrated into a clinical tool designed primarily for clinicians administering immunoglobulins to treat immunological conditions.

Changes resulting from the update

The update of scientific data and clinical practice recommendations has resulted in several changes to the clinical immunology section of the clinical tool. In addition to the adding recommendations relating to treatment duration and stopping treatment, the main changes to the recommendations for the use of non-specific human immunoglobulins are summarized below.

Recommended IVIg and SCIg

- Several primary immune deficiencies for which IVIg was recommended in 2020 have been grouped together under the terminology “primary hypogammaglobulinemias caused by low antibody production.” In addition, a time limit for confirmation of a suspected diagnosis has been added to encourage clinicians to review the appropriateness of immunoglobulin use in this condition.
- Hypogammaglobulinemia secondary to hematological cancer has been grouped with that caused by anticancer treatments. The condition of use has been clarified to better circumscribe the population in which immunoglobulins offer an advantage.

IVIg and SCIg as treatment options

- Specific antibody deficiency and IgG subclass deficiencies have been grouped together under the terminology “primary hypogammaglobulinemia with normal or near-normal antibody production.” The condition of use has been adjusted accordingly.
- Secondary hypogammaglobulinemias other than those caused by cancer or its treatment have been grouped into a single indication, and the condition of use has been harmonized.
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophagic activation syndrome has been added to the list of indications.

IVIg and SCIg not recommended

- The terminology used for the various indications that remain in this category has been simplified to be more in line with clinical practice.

Insufficient data

- Primary prophylaxis in people with secondary hypogammaglobulinemia and immunomodulatory therapy in people with drug reactions to eosinophilia and systemic symptoms have been added to the clinical tool.
- Treatment of infection in premature newborns with immature immune systems has been moved to this category.

In addition to these changes to the recommendations for the various immunological conditions, the clinical information contained in the tool and the recommendations on usage modalities have been updated. A recommendation on the use of facilitated subcutaneous immunoglobulins has been added, and the wording for use of the dose calculator has been revised. In addition, links to standardized forms from the Ministère de la Santé et des Services sociaux have been added.

Conclusion

Without taking the place of clinical judgment, this work should support clinicians treating people with immunological conditions in making judicious use of non-specific human immunoglobulins in their therapeutic management. The recommendations formulated will also be used to support ministerial authorities in developing measures to regulate the use of immunoglobulins in the event of a shortage.

Next update

The relevance of updating the recommendations on the optimal use of non-specific human immunoglobulins in clinical immunology will be assessed four years from the date of publication of this report, or sooner, depending on the progress of scientific data and the evolution of clinical practices or changes in the availability of immunoglobulins, and on the needs of the health and social services network.

SIGLES ET ACRONYMES

ABUS WG	Atlantic Blood Utilization Strategy Working Group
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation</i>
ANCA	Anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles
BCPBCO	British Columbia Provincial Blood Coordinating Office
BiTE	Anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T
Car-T	Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CIGUMFP	<i>Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project</i>
COVID-19	Maladie à coronavirus 2019
DBBM	Direction de la biovigilance et de la biologie médicale
DGAUMIP	Direction générale des affaires universitaires, médicales, infirmières et pharmaceutiques
EBM	<i>Evidence-Based Medicine</i>
ECRA	Essais cliniques à répartition aléatoire
GPC	Guide de pratique clinique
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
Ig	Immunoglobuline humaine non spécifique
IgIV	Immunoglobuline intraveineuse
IgSC	Immunoglobuline sous-cutanée
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IUIS	International Union of Immunological Societies
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHLBI	National Heart Lung and Blood Institute
NHSE IEWG	NHS England Immunoglobulin Expert Working Group
NIGAC	National Ig Governance Advisory Committee
PICO	Population cible/problématique; intervention/exposition/enjeu; comparateur/comparaison/corrélation; résultats visés/paramètres d'intérêt [<i>outcomes</i>]
PIPOH	Population, interventions d'intérêt [aspects à documenter], professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées [<i>outcome</i> – dépistage, diagnostic, traitement, suivi]
REIAT	Rapport d'événement indésirable associé à la transfusion

ROBINS	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies</i>
SISSS	Système d'information sur la sécurité des soins et des services
TACO	Œdème pulmonaire aigu post-transfusionnel
TRALI	Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel

INTRODUCTION

Problématique

Les immunoglobulines humaines non spécifiques¹ sont des produits sanguins stables purifiés à partir de plasma humain issu de donateurs. Une grande quantité de plasma doit être collectée, puis envoyée à des usines de fractionnement à l'extérieur du Canada pour produire les préparations d'immunoglobulines qui seront ensuite importées. Au Québec, l'organisme à but non lucratif Héma-Québec s'occupe notamment de la collecte des dons de sang, de l'envoi du plasma au fractionnement ainsi que de l'approvisionnement, de la gestion de l'inventaire et de la distribution des immunoglobulines dans les banques de sang des centres hospitaliers. Selon le rapport annuel 2022-2023 d'Héma-Québec, les près de 133 000 litres de plasma recueillis destinés à la fabrication de médicaments n'ont permis de répondre qu'à 31 % des besoins en immunoglobulines du Québec [Héma-Québec, 2023]. Ainsi, l'approvisionnement en immunoglobulines est coûteux et tributaire de l'offre relativement limitée et de la demande croissante au niveau international.

Le Québec, avec 260,6 grammes d'immunoglobulines administrés par 1 000 habitants, figure parmi les provinces canadiennes qui ont les consommations les plus élevées en immunoglobulines comparativement à la moyenne canadienne de 223,4 grammes par 1 000 habitants [INSPQ, 2023a]. Ainsi, avec plus de 2,2 millions de grammes administrés en 2020-2021 à un prix de l'ordre de 100 \$ le gramme, en plus des ressources humaines et organisationnelles nécessaires, les immunoglobulines représentent une part non négligeable du budget en santé. Il est donc primordial de s'assurer de l'usage judicieux de cette ressource. C'est pourquoi, entre 2017 et 2022, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a produit, à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), une série de recommandations pour encadrer l'usage des immunoglobulines en neurologie, en hématologie, en immunologie clinique, en dermatologie, en rhumatologie, en infectiologie, en transplantation d'organes solides, en cardiologie, en fertilité et pour d'autres indications.

Durant la pandémie de la COVID-19, pour faire face aux difficultés mondiales en approvisionnement, les recommandations cliniques de l'INESSS ont contribué à informer le MSSS concernant la mise en place de mesures pour encadrer la demande des centres hospitaliers. La rationalisation (jusqu'à 20 %) de leur approvisionnement en immunoglobulines [Héma-Québec, 2023] a permis d'observer une diminution de leur consommation en 2020-2021 [INSPQ, 2023a].

¹ Dans l'ensemble du document, à moins que ce ne soit précisé autrement, toute mention des immunoglobulines ou des abréviations Ig, IgIV ou IgSC fait référence aux immunoglobulines humaines non spécifiques, afin d'alléger le texte.

Contexte de la demande

Avec la levée des mesures de rationalisation en janvier 2023, une nouvelle hausse de l'utilisation des immunoglobulines pourrait à nouveau survenir alors qu'une augmentation importante du prix de vente est à prévoir et que l'approvisionnement demeure instable. La disponibilité de recommandations d'usage des immunoglobulines conformes aux plus récentes données cliniques et en harmonie avec les meilleures pratiques cliniques est essentielle pour limiter la hausse du nombre des ordonnances en réduisant l'utilisation inappropriée. La Direction générale des affaires universitaires, médicales, infirmières et pharmaceutiques (DGAUMIP) et la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) du MSSS ont donné le mandat à l'INESSS de mettre à jour les recommandations d'usage des immunoglobulines en immunologie clinique, puisqu'elles sont parmi les premières à avoir été formulées et que c'est une des spécialités pour laquelle l'usage des immunoglobulines est le plus important.

Objectif

Mettre à jour les recommandations d'usage des immunoglobulines en immunologie clinique pour :

- maintenir un usage judicieux et harmonisé des immunoglobulines à l'échelle provinciale;
- favoriser l'administration adéquate d'immunoglobulines et ainsi en réduire l'utilisation; et
- soutenir les instances ministérielles pour l'élaboration de mesures d'encadrement concernant l'usage des immunoglobulines en cas de pénurie.

Livrables

- Mise à jour de la section sur l'immunologie clinique de l'outil clinique.
- Rapport associé aux travaux.

Aspects exclus

- Revue de la littérature et recommandations portant sur les immunoglobulines autres que les immunoglobulines humaines non spécifiques.

1 QUESTIONS D'ÉVALUATION

1.1 Questions d'évaluation

Les questions ont été déterminées selon les aspects à documenter pour élaborer des recommandations sur la démarche clinique, la conduite thérapeutique et le suivi à adopter relativement à la prescription d'immunoglobulines pour des indications en immunologie clinique. Celles-ci couvrent les dimensions populationnelle², clinique³, organisationnelle⁴, économique⁵ et socioculturelle⁶ de [l'Énoncé de principes](#) en soutien au jugement de valeur.

Les questions d'évaluation ont été formulées, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH⁷ (population, interventions d'intérêt [aspects à documenter], professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées [*outcome* – dépistage, diagnostic, traitement, suivi] et le milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions [*health care setting*]). Pour les questions d'efficacité et d'innocuité, le modèle PICO (population cible/problématique; intervention/exposition/enjeu; comparateur/comparaison/corrélation; résultats visés/paramètres d'intérêt [*outcomes*]) a été employé.

Dimension socioculturelle

1. Quels sont les leviers mis en place au Québec suivant la publication des recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines et qui en soutiennent une utilisation judicieuse?

Dimension populationnelle

2. Quelle est l'utilisation des immunoglobulines pour les indications en immunologie clinique au Québec?

² Population ciblée et besoins de santé.

³ Efficacité, innocuité, qualité de vie et expérience de soins et de services

⁴ Contexte organisationnel des soins et services, qualité des soins et services, parcours de soins, organisation et gouvernance du système.

⁵ Gestion responsable et durable des ressources financières.

⁶ Contexte de la société québécoise (valeurs, bien commun) et préservation des ressources environnementales.

⁷ <https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/03/ADAPTE-Resource-toolkit-March-2010.pdf>

Dimension clinique

Comparativement à l'information disponible au moment de publier les recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines en immunologie clinique en 2020 :

3. Y a-t-il de nouvelles données concernant l'efficacité et l'innocuité des immunoglobulines, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, pour chacune des indications à l'étude?
4. Y a-t-il des changements à apporter aux modalités d'usage des immunoglobulines (p. ex. les indications, la posologie, les précautions et les contraindications)?

Dimension organisationnelle

5. Quels sont les enjeux professionnels et organisationnels qui facilitent et limitent l'utilisation judicieuse des immunoglobulines?

Dimension économique

6. Quels sont les coûts unitaires des immunoglobulines et le coût estimé par traitement?

2 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

La méthodologie détaillée qui a été employée pour mener à terme ces travaux est décrite à l'[annexe I](#) du présent rapport. En résumé, les méthodes appliquées pour réaliser ces travaux respectent les normes de qualité de l'INESSS et elles incluent l'appréciation des données scientifiques, de l'information et des recommandations issues de la littérature, des données et des éléments contextuels de même que des perspectives des parties prenantes. Les sources d'information employées pour répondre aux questions d'évaluation pour chacune des dimensions sont décrites ci-dessous et résumées dans le [tableau 1](#).

Tableau 1 Sources d'information pour chacune des questions d'évaluation et type de revue de la littérature par dimension (si applicable)

Dimension	Revue systématiques des études primaires	Revue systématique des documents présentant des recommandations	Revue narrative de la littérature ¹	Consultation des parties prenantes ²	Données clinico-administratives (données de Trace Line® et SISSS/REIAT publiées dans des rapports de l'INSPQ)
SOCIOCULTURELLE (Q1)			X	X	
POPULATIONNELLE (Q2)					X
CLINIQUE (Q3 et Q4)	X	X		X	X
ORGANISATIONNELLE (Q5)			X	X	
ÉCONOMIQUE (Q6)				X	X

REIAT : Rapport d'événement indésirable associé à la transfusion; SISSS : Système d'information sur la sécurité des soins et des services.

2.1 Données scientifiques

Une revue systématique d'études primaires a été réalisée concernant l'ensemble des déficits immunitaires primaires et secondaires (dimension clinique). Cette revue avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des immunoglobulines dans le traitement de ces conditions.

2.2 Information et recommandations issues de la littérature

Une revue systématique des documents qui présentent de l'information ou des recommandations cliniques sur l'usage des immunoglobulines dans le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires a été effectuée afin d'en documenter les modalités et les critères d'usage (dimension clinique).

Pour documenter les dimensions socioculturelle, organisationnelle et économique, des revues narratives ont été effectuées ou des parties prenantes ont été consultées. De même, une recherche manuelle de la littérature grise a été menée en consultant les sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux, de regroupements, de communautés de praticiens ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine des travaux ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels du Québec. Des données et des statistiques sur la santé propres au Québec et au Canada ont été recherchées, notamment par le biais de documents publiés par des organismes qui les colligent.

2.3 Données et éléments contextuels

La dimension populationnelle a été documentée à l'aide des données clinico-administratives issues de la base de données Trace Line®. Ces données sont rendues disponibles par le biais de rapports publiés par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). L'information fournie par les monographies des formulations d'immunoglobulines homologuées par Santé Canada a également été colligée.

2.4 Perspectives des parties prenantes

Comité consultatif

Pour recueillir la perspective des parties prenantes sur l'ensemble des dimensions évaluées dans le cadre de ces travaux, un comité consultatif formé de professionnels de la santé de différentes spécialités et expertises a été créé. L'identification des repères cliniques clés et la formulation des recommandations basées sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve tenant compte des dimensions populationnelle, clinique, organisationnelle, socioculturelle et économique ont été faites en collaboration avec les membres du comité consultatif.

Informateur clé

Un informateur clé a été consulté afin de valider l'information relative aux coûts et à la disponibilité des formulations d'immunoglobulines au Québec (dimensions économique et organisationnelle).

Lecteurs externes

La qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes en immunologie qui n'ont pas participé aux travaux.

2.5 Intégration des savoirs

L'ensemble de l'information colligée est présenté au cœur de ce rapport (section [3](#)). L'aspect économique est abordé brièvement à la section [3.1](#). Les aspects socioculturel et organisationnel pertinents à l'outil clinique sont intégrés aux sections [3.2](#) et [3.3](#). Finalement, les dimensions clinique et populationnelle sont abordées pour l'immunologie clinique en général aux sections 3.2 à 3.7, et plus spécifiquement, pour certains déficits immunitaires primaires ou secondaires d'intérêt, dans à la section [3.8](#). L'information issue de la littérature scientifique, des documents avec recommandations cliniques, des données et des éléments contextuels ainsi que des consultations avec les parties prenantes y est résumée.

Pour chacune des dimensions documentées, les principaux constats, incertitudes et enjeux ont ainsi pu être relevés. Les recommandations cliniques formulées reposent sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve en tenant compte des données scientifiques, de l'information et des recommandations tirées de la littérature consultée, des données et éléments contextuels ainsi que des perspectives des différentes parties prenantes. Elles ont été formulées avec l'aide des membres du comité consultatif.

2.6 Description des documents retenus

Les résultats détaillés du repérage systématique de la littérature et de la sélection des documents sont présentés à l'annexe B du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a].

En bref, la recherche systématique de la littérature a permis de repérer 5 526 documents publiés entre 2019 et 2024. Parmi ceux-ci, ont été retenus :

- 41 documents avec recommandations;
- 18 études primaires;
- 19 revues systématiques pour consulter la liste de leurs références.

De plus, 52 documents inclus au moment de l'élaboration de l'outil clinique en 2020 ont été conservés pour cette mise à jour.

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents avec recommandations et des risques de biais des études primaires est présentée à l'annexe C du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]

3 ARGUMENTAIRES ET RECOMMANDATIONS

Cette section regroupe la synthèse des données scientifiques, de l'information et des recommandations tirées de la littérature consultée, des éléments contextuels et de la perspective de différentes parties prenantes interrogées. Les tableaux d'extraction des documents retenus sont consultables sur demande.

L'entièreté du rapport a été révisée et mise à jour. Même si l'outil clinique a été remanié pour intégrer les recommandations d'usage des immunoglobulines pour toutes les spécialités révisées à ce jour, seuls les aspects se rapportant à l'immunologie clinique sont abordés dans le présent rapport. Les modifications apportées aux recommandations d'usage des immunoglobulines en immunologie clinique depuis la version précédente publiée en 2020 sont détaillées dans le [tableau 2](#).

Tableau 2 Modifications apportées issues des travaux publiés en 2025

Thème	Modifications
Généralités	Modifications mineures pour actualiser l'information.
Amorce, suivi et arrêt du traitement par IgIV et IgSC	<p><u>Amorce</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ajout d'hyperliens vers les formulaires normalisés du MSSS pour l'obtention du consentement à la transfusion de produits sanguins (AH-113) et pour les demandes d'IgIV (AH-240 et AH-241) pour en favoriser l'utilisation. ▪ Ajout d'une recommandation indiquant de demander les analyses sérologiques avant l'administration des IgIV, puisque celles-ci peuvent entraîner des résultats faux positifs. ▪ Ajout d'une phrase qui précise que les IgIV devraient être administrées après le cycle d'échanges plasmatiques quand les deux traitements doivent être administrés durant la même période, puisque les échanges plasmatiques éliminent les immunoglobulines en circulation. Si la voie sous-cutanée est possible, les IgSC pourraient être préférables dans ce contexte. <p><u>Suivi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modifications mineures pour harmoniser les recommandations sur le suivi qui doivent être généralisables à l'ensemble des spécialités. <p><u>Arrêt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modifications mineures pour actualiser l'information. ▪ Ajout de deux phrases qui précisent quand envisager un sevrage d'immunoglobulines chez les personnes en traitement immunomodulateur ou de substitution afin d'inciter les cliniciens à tenter l'arrêt du traitement et ainsi éviter que des personnes reçoivent inutilement un traitement d'immunoglobulines.
Réactions transfusionnelles liées aux IgIV ou aux IgSC	Aucune modification apportée.
Contraindications relatives et précautions principales	Modifications mineures au texte et ajout d'exemples de signes et symptômes d'hémolyse.

Thème	Modifications
Dose et fréquence d'administration des IgIV et des IgSC	<p><u>Traitement immunomodulateur</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les doses d'IgIV ont été mises à jour. Le traitement initial peut varier de 1 à 2 g/kg répartis sur 1 à 5 jours, et le traitement d'entretien peut varier de 0,4 à 2 g/kg administrés toutes les 3 à 6 semaines. ▪ L'information relative aux IgSC a été ajoutée. Celles-ci peuvent être administrées en traitement initial d'abord durant plusieurs jours consécutifs, puis selon la fréquence choisie. Le traitement d'entretien avec les IgSC peut varier de 0,2 à 0,4 g/kg hebdomadairement. ▪ Une note stipulant que les IgSC facilitées sont également une option envisageable a aussi été ajoutée. <p><u>Traitement de substitution</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La dose pour le traitement d'entretien dans le contexte d'un déficit immunitaire a été libellée différemment pour privilégier un ajustement de la dose en fonction de la réponse clinique et du taux d'IgG résiduel plutôt qu'un ajustement en fonction du poids de la personne. ▪ Les IgSC facilitées ont été ajoutées en option de traitement et sont accompagnées d'indications relatives à leur posologie.
Usage des immunoglobulines – IgIV recommandées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ajout d'une section détaillant les modalités d'usage afin, notamment, d'informer le clinicien sur la durée du traitement de substitution et les situations dans lesquelles un essai de sevrage pourrait être envisagé. ▪ Regroupement des différents types d'hypogammaglobulinémies primaires pour lesquelles les immunoglobulines sont recommandées sous la terminologie « hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps » afin d'optimiser l'applicabilité de l'outil clinique à la pratique. <ul style="list-style-type: none"> – Fusion des conditions d'usage de chacune des indications d'origine et légère modification pour inciter les cliniciens à penser à revoir la pertinence du traitement de substitution lorsque le diagnostic est suspecté. ▪ Association de l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique à celle causée par son traitement. <ul style="list-style-type: none"> – Légère modification de la condition d'usage pour ajouter des éléments en lien avec l'activité biologique du traitement, la rémission et la reconstitution immunitaire.
Usage des immunoglobulines – IgIV envisageables en option de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ajout d'une section détaillant les modalités d'usage afin, notamment, d'informer le clinicien sur la durée du traitement de substitution et les situations dans lesquelles un essai de sevrage pourrait être envisagé. ▪ Regroupement de différents types d'hypogammaglobulinémies primaires pour lesquelles les immunoglobulines étaient envisageables en option de traitement sous la terminologie « hypogammaglobulinémie primaire avec production d'anticorps normale ou quasi normale » afin d'optimiser l'applicabilité de l'outil clinique à la pratique. <ul style="list-style-type: none"> – Fusion des conditions d'usage de chacune des indications d'origine et légère modification pour mieux définir la

Thème	Modifications
	<p>population admissible au traitement de substitution des immunoglobulines.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Retrait de certains déficits immunitaires primaires jugés trop spécifiques, qui sont maintenant englobés dans des terminologies plus générales mentionnées ci-dessus afin de simplifier l'outil. ▪ Modification mineure de la condition d'usage de l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance pour mieux définir la population admissible au traitement de substitution des immunoglobulines. ▪ Regroupement de l'ensemble des hypogammaglobulinémies secondaires qui ne sont pas causées par un cancer hématologique ou son traitement. <ul style="list-style-type: none"> – Fusion des conditions d'usage de chacune des indications d'origine et modifications pour être davantage en phase avec les données recueillies et mieux correspondre à la pratique.
Usage des immunoglobulines – IgIV non recommandées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Regroupement des indications relatives à différents déficits immunitaires primaires sans atteintes à l'immunité humorale dans des terminologies plus générales pour simplifier l'outil.
Usage des immunoglobulines - Données insuffisantes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ajout des conditions immunologiques suivantes à la catégorie « Données insuffisantes » : <ul style="list-style-type: none"> – Hypogammaglobulinémies secondaires, y compris celles causées par un cancer hématologique ou son traitement, dans un contexte de prophylaxie primaire. – Immaturité du système immunitaire chez le nouveau-né prématuré dans un contexte de traitement des infections. – Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques. ▪ Retrait de certaines indications qui sont maintenant englobées dans des terminologies plus générales mentionnées ci-dessus afin de simplifier l'outil.

3.1 Généralités

La section originale du document informait sur ce que sont les immunoglobulines et sensibilisait les prescripteurs au volume d'utilisation et au coût d'un traitement de substitution.

Cette section étant commune à toutes les spécialités visées par le chantier d'usage des immunoglobulines, sa mise à jour est détaillée dans le rapport des travaux portant sur l'usage des immunoglobulines en neurologie [INESSS, 2025b]. Les présents travaux n'ont pas fait ressortir d'information complémentaire à ajouter.

INFORMATION CLINIQUE – GÉNÉRALITÉS

Les constats suivants sont issus de l'ensemble de l'information recensée dans le cadre des travaux sur l'usage des immunoglobulines en neurologie et du processus itératif avec les membres du comité consultatif correspondant.

- Les préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques intraveineuses ou sous-cutanées sont des produits sanguins stables extraits du plasma humain.
- Le volume d'utilisation des immunoglobulines n'a cessé de croître au Québec ces dernières années. Un usage judicieux est important en raison de leur coût élevé et d'un risque de pénurie.
- Le prix d'un gramme d'IgIV est de l'ordre de 100 \$ (2024). Ce prix peut varier en fonction du taux de change du dollar canadien et du volume de plasma de fractionnement collecté par Héma-Québec.
 - Le coût d'un traitement immunomodulateur unique de 2g / kg d'IgIV pour un adulte de 70 kg s'élève à environ 14 000 \$.
 - Le coût d'un traitement de substitution à raison de 0,4 g / kg toutes les 4 semaines s'élève à environ 36 400 \$ par année pour un adulte de 70 kg.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.2 Amorce du traitement par IgIV et IgSC

Le document original contenait de l'information relative à la confirmation du diagnostic, au consentement de la personne et à la mesure du poids idéal.

La mise à jour de cette section est détaillée dans le rapport du volet d'usage des immunoglobulines en neurologie [INESSS, 2025b], puisqu'elle est commune à toutes les spécialités visées par le chantier. Les présents travaux ont corroboré l'information présentée dans ce rapport en plus de faire ressortir quelques éléments additionnels. D'abord, l'absence d'un formulaire normalisé pour les demandes d'IgSC a été déplorée par certaines personnes. De plus, des parties prenantes ont dit tenir compte des effets indésirables et des accès veineux dans le choix de la modalité d'administration des immunoglobulines. Par ailleurs, l'ajout de précisions relatives au dépistage du virus de l'immunodéficience humaine et aux indications vaccinales péri-IgIV a été évoqué par certaines personnes. Toutefois, d'autres trouvaient que cette information relevait de la prise en charge particulière et voyaient moins d'intérêt à la détailler dans l'outil.

Les critères d'amorce spécifiques aux conditions d'intérêt en immunologie clinique sont présentés à la section [3.8](#).

INFORMATION CLINIQUE – AMORCE DU TRAITEMENT

Les constats suivants sont issus de l'ensemble de l'information recensée dans le cadre des travaux sur l'usage des immunoglobulines en neurologie et du processus itératif avec les membres du comité consultatif correspondant.

Avant l'amorce d'un traitement par IgIV ou par IgSC :

- Diagnostic par un médecin spécialiste.
- Consentement libre et éclairé de la personne inscrite au dossier (formulaire AH-113).
- Calcul du poids idéal.
- Demande d'analyses sérologiques, si requises. À noter que les résultats des analyses sérologiques pourraient être faussés par les IgIV (p. ex. anti-HBc). Leur interprétation par un clinicien qui a une expertise adéquate devrait être réalisée selon le contexte clinique de la personne.

Pour l'amorce d'un traitement par IgIV ou par IgSC :

- Formulaire AH-240 ou AH-241.
- Si échanges plasmatiques concomitants : administrer les IgIV après le cycle d'échanges plasmatiques;
 - Envisager les IgSC si l'administration est possible.
- Choix entre IgIV et IgSC selon :
 - les précautions et les contraindications;
 - l'indication, la situation clinique et les préférences de la personne;
 - la disponibilité du personnel infirmier pour la formation à l'administration;
 - la disponibilité d'un proche aidant ou de personnel infirmier pour l'administration aux personnes qui ne sont pas en mesure de faire l'auto-administration;
 - les contraintes de déplacement pour les IgIV.

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif dans le cadre des travaux sur l'immunologie clinique, le constat suivant a été dégagé.

- Choix entre IgIV et IgSC selon :
 - les réactions transfusionnelles.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.3 Suivi après l’amorce du traitement par IgIV et IgSC

Le document original contenait de l’information relative à la fréquence des rencontres de suivi et aux paramètres à considérer pour évaluer le traitement. Comme cette section est commune à tous les volets du chantier, son contenu est détaillé dans le rapport portant sur l’usage des immunoglobulines en neurologie [INESSS, 2025b]. Les présents travaux n’ont pas fait ressortir d’éléments complémentaires à ajouter.

INFORMATION CLINIQUE – SUIVI APRÈS L’AMORCE DU TRAITEMENT

Les constats suivants sont issus de l’ensemble de l’information recensée dans le cadre des travaux sur l’usage des immunoglobulines en neurologie et du processus itératif avec les membres du comité consultatif correspondant.

- Réalisé par un médecin spécialiste.
- Appréciation de la tolérance et de l’efficacité :
 - surveillance des réactions transfusionnelles;
 - utilisation d’échelles validées, lorsqu’elles existent, pour évaluer la capacité fonctionnelle et la réponse clinique.
- Fréquence selon l’état clinique :
 - 3 à 6 mois après l’amorce, puis tous les 6 à 12 mois;
 - chaque suivi de grossesse, le cas échéant.

Note : L’information pourrait être libellée légèrement différemment dans l’outil clinique.

3.4 Arrêt du traitement par IgIV et IgSC

La version originale de l’outil clinique ne contenait pas d’information relative à l’arrêt du traitement par immunoglobulines. Le contenu général de cette section et celui propre au traitement immunomodulateur sont détaillés dans le rapport portant sur l’usage des immunoglobulines en neurologie [INESSS, 2025b]. Le contenu relatif au traitement de substitution est issu des présents travaux et détaillé ci-dessous. L’information relative aux critères d’arrêt spécifiques aux conditions d’intérêt en immunologie clinique est présentée à la section [3.8](#).

3.4.1 Données scientifiques

Aucun document n’a été repéré à ce sujet.

3.4.2 Recommandations d'usage tirées des documents retenus

Le sevrage du traitement par immunoglobulines est évoqué dans 13 documents retenus [NHSE IEWG, 2024; Boque *et al.*, 2023; Cinetto *et al.*, 2023; Giralt *et al.*, 2023; Jolles *et al.*, 2023; Mohan *et al.*, 2023; Raje *et al.*, 2023; Grigoriadou *et al.*, 2022; Prairie CIGUMFP, 2022; Jolles *et al.*, 2021; Los-Arcos *et al.*, 2021; Wijetilleka *et al.*, 2019; NIGAC, 2018].

Il ressort de la synthèse de l'information extraite que le sevrage des immunoglobulines devrait être envisagé dans le cas de certains déficits immunitaires primaires spécifiques, et plus généralement dans le contexte des déficits immunitaires secondaires. Le cas échéant, l'état clinique de la personne doit être bon et la cause de l'hypogammaglobulinémie secondaire rétablie.

3.4.3 Information contextuelle

Aucun document n'a été repéré.

3.4.4 Perspectives des parties prenantes

Le prolongement inutile de certains traitements de substitution d'immunoglobulines serait à l'origine d'une surconsommation de ces produits selon les parties prenantes consultées. Dans la pratique, celles-ci tentent le sevrage principalement chez les personnes atteintes d'un déficit spécifique en anticorps et chez celles atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire.

INFORMATION CLINIQUE – ARRÊT DU TRAITEMENT

Les constats suivants sont issus de l'ensemble de l'information recensée dans le cadre des travaux sur l'usage des immunoglobulines en neurologie et du processus itératif avec les membres du comité consultatif correspondant.

- Si aucun avantage n'est observé concernant l'état clinique de la personne lors de la réévaluation médicale, le traitement devrait être ajusté ou arrêté, et un autre traitement envisagé.
- Un sevrage pourrait être envisagé chez les personnes en traitement immunomodulateur à long terme dont l'état clinique est stable.

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif dans le cadre des travaux sur l'immunologie clinique, le constat suivant a été dégagé.

- Le sevrage pourrait être envisagé chez les personnes en traitement de substitution pour certains déficits immunitaires lorsque leur état clinique est propice ou que la cause de l'hypogammaglobulinémie a été éliminée.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.5 Réactions transfusionnelles liées aux IgIV ou aux IgSC

La version originale de l'outil clinique contenait une énumération des réactions transfusionnelles graves et non graves ainsi qu'une référence au formulaire AH-250 pour la déclaration de leur survenue. Cette section étant commune à l'ensemble des volets du chantier sur l'usage des immunoglobulines, elle est détaillée dans le rapport du volet sur la neurologie [INESSS, 2025b]. Les présents travaux ont corroboré l'information présentée dans ce rapport et n'ont pas fait ressortir d'éléments complémentaires à ajouter.

INFORMATION CLINIQUE – RÉACTIONS TRANSFUSIONNELLES AUX IgIV ET IgSC

Les constats suivants sont issus de l'ensemble de l'information recensée dans le cadre des travaux sur l'usage des immunoglobulines en neurologie et du processus itératif avec les membres du comité consultatif correspondant.

- Les réactions transfusionnelles graves et non graves (en particulier celles entraînant un changement de la dose, de la fréquence, du type d'IgIV administrées ou qui justifient l'arrêt du traitement) doivent être déclarées à la banque de sang à l'aide du formulaire AH-520.
- Réactions transfusionnelles non graves (les plus fréquentes) : céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal, douleur atypique, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle (liste non exhaustive).
- Réactions transfusionnelles graves (habituellement rares) : réaction immédiate de type anaphylactique, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI), œdème pulmonaire aigu post-transfusionnel (TACO), insuffisance rénale aiguë (liste non exhaustive).

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.6 Contreindications relatives et précautions principales

La version originale de l'outil clinique abordait les allergies à un composant du produit ou aux immunoglobulines et les précautions relatives à l'hémolyse, la thrombose et la fonction rénale. La mise à jour de cette section est détaillée dans le rapport des travaux portant sur l'usage des immunoglobulines en neurologie [INESSS, 2025b], puisqu'elle est commune à tous les volets du chantier. Les présents travaux n'ont pas fait ressortir d'information complémentaire à ajouter, sauf des renseignements propres aux IgSC facilitées qui sont indiqués à la section correspondante (Section [3.7.3](#)).

INFORMATION CLINIQUE – CONTRINDICATIONS ET PRÉCAUTIONS ASSOCIÉES AUX IgIV ET IgSC

Les constats suivants sont issus de l'ensemble de l'information recensée dans le cadre des travaux sur l'usage des immunoglobulines en neurologie et du processus itératif avec les membres du comité consultatif correspondant.

Contraindications relatives

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

Précautions

Hémolyse

- L'hémolyse associée à l'administration d'IgIV est observée surtout chez les personnes des groupes sanguins A, B ou AB qui reçoivent une dose totale élevée d'IgIV (≥ 2 g/kg).
- Surveiller les signes et les symptômes d'hémolyse (p. ex. fièvre, frissons, hémoglobinurie, dyspnée). S'ils apparaissent, procéder aux analyses de laboratoire appropriées.

Thrombose

- La formation de thromboses peut survenir chez des personnes qui présentent ou non des facteurs de risque, avec tous types d'Ig, quelles que soient la dose injectée et la voie d'administration.

Fonction rénale

- Vérifier la fonction rénale lorsque le risque d'insuffisance rénale aiguë semble accru. En cas de détérioration de la fonction rénale, envisager l'arrêt des IgIV.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.7 Dose et fréquence d'administration des IgIV et des IgSC

Dans la version originale de l'outil clinique, les doses de départ et d'entretien pour le traitement de substitution étaient précisées pour les IgIV et les IgSC. La possibilité d'ajuster la dose en fonction de la situation et de la réponse clinique était mentionnée.

Une sous-section relative au traitement immunomodulateur a été ajoutée compte tenu de la fusion de l'ensemble des outils cliniques pour les différentes spécialités. Son contenu est détaillé dans le rapport des travaux portant sur l'usage des immunoglobulines en neurologie [INESSS, 2025b].

La mise à jour du contenu relatif au traitement de substitution est détaillée ci-dessous.

3.7.1 IgIV

3.7.1.1 Données scientifiques

3.7.1.1.1 Efficacité d'une faible dose d'IgIV (200 mg / kg aux 3 semaines)

Hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps – agammaglobulinémie

Une étude de cohorte repérée en 2020 a comparé l'efficacité de l'administration d'une faible dose d'IgIV à celle d'une dose standard pour prévenir les infections chez les personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée à l'X [Liese *et al.*, 1992]. Aucune autre étude n'a été repérée dans la mise à jour. Dans l'étude retenue, le taux d'IgG résiduel moyen chez les personnes qui ont reçu la faible dose d'IgIV était de $2,8 \pm 0,7$ g / l et il était de $6,5 \pm 1,2$ g / l chez les personnes qui avaient reçu la dose standard. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D-1 du document *Annexes complémentaires* pour les détails [INESSS, 2025a]).

Le cumul annuel de jours d'hospitalisation pourrait être plus élevé chez les personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée à l'X qui reçoivent un traitement par IgIV à faible dose (200 mg / kg aux 3 semaines) que chez celles qui reçoivent un traitement standard (350 à 600 mg / kg aux 3 semaines).

Niveau de preuve : très faible.

Aucune donnée relative à l'innocuité des deux posologies d'IgIV administrées n'est rapportée dans l'étude retenue.

Hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps – déficit immunitaire commun variable

Une étude de cohorte qui présente aussi des données non comparatives avant-après a été repérée en 2020 pour comparer l'efficacité d'une faible dose d'IgIV pour prévenir les infections chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable [Favre *et al.*, 2005]. Aucune autre étude n'a été repérée en 2024.

Pour la comparaison de l'efficacité d'une faible dose d'IgIV par rapport à avant l'amorce du traitement, le taux d'IgG moyen des personnes avant l'amorce était de 1,1 g / l et le taux d'IgG résiduel moyen était de 4,3 g / l après l'amorce.

Pour la comparaison de l'efficacité d'une faible dose d'IgIV et de la dose standard, le taux d'IgG résiduel moyen était de 4,3 g / l chez les personnes qui ont reçu la faible dose et de 6,5 g / l chez celles qui ont reçu la dose standard.

La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-2 du document *Annexes complémentaires* pour les détails [INESSS, 2025a]).

L'incidence d'infections (de toutes sortes ou des voies respiratoires) pourrait être moins élevée chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable qui reçoivent un traitement par IgIV à faible dose (200 mg / kg aux 3 semaines) comparativement à leur situation avant l'amorce du traitement. **Niveaux de preuve : très faible.**

Aucune différence significative n'a été observée quant à l'incidence d'infections graves chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable qui reçoivent un traitement par IgIV à faible dose (200 mg / kg aux 3 semaines) comparativement à leur situation avant l'amorce du traitement. **Niveau de preuve : très faible.**

L'incidence d'infections (de toutes sortes, des voies respiratoires ou graves) pourrait être plus grande chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable qui reçoivent un traitement par IgIV à faible dose (200 mg / kg aux 3 semaines) que chez celles qui reçoivent un traitement standard (400 mg / kg aux 3 semaines). **Niveaux de preuve : très faible.**

Aucune donnée relative à l'innocuité des deux posologies d'IgIV administrées n'est rapportée dans l'étude retenue.

3.7.1.1.2 Posologie employée dans les études sur l'efficacité et l'innocuité

Plus d'une vingtaine d'études ont été repérées pour documenter l'efficacité et l'innocuité des IgIV pour prévenir les infections dans différents types d'hypogammaglobulinémies primaires et secondaires. La majorité de celles-ci ont utilisé une posologie d'IgIV de 0,3 à 0,6 g / kg aux 3 à 4 semaines. Par ailleurs, les taux d'IgG résiduels rapportés sont au moins égaux à 5 g / l. Les résultats de ces études sont détaillés à la section [3.8](#).

3.7.1.1.3 Préférences des utilisateurs rapportées dans les études sur l'efficacité et l'innocuité retenues

Une étude non comparative avant-après menée sur une population mixte de personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps a rapporté que 10,7 % des personnes qui ont répondu à un sondage ont préféré les IgIV aux IgSC conventionnelles ou facilitées et que 50 % préféreraient recevoir leur traitement à l'hôpital plutôt qu'à leur domicile [Wasserman *et al.*, 2022].

3.7.1.2 Recommandations d'usage tirées des documents retenus

Vingt-deux documents retenus traitent de la dose d'IgIV et de la fréquence d'administration pour le traitement de substitution d'immunoglobulines [BCPBCO, 2024; NCCN, 2024; NHSE IEWG, 2024; Boque *et al.*, 2023; Cinetto *et al.*, 2023; Jolles *et al.*, 2023; Mohan *et al.*, 2023; NCCN, 2023a; 2023b; Robinson et Shull, 2023; ABUS WG, 2022; Grigoriadou *et al.*, 2022; HAS, 2022; Prairie CIGUMFP, 2022; Jolles *et al.*, 2021; Los-Arcos *et al.*, 2021; Hanitsch *et al.*, 2020; Yakoub-Agha *et al.*, 2020; BCPBCO, 2019; Mahadeo *et al.*, 2019; Wijetilleka *et al.*, 2019; NIGAC, 2018].

La majorité des documents recommandent une dose de 0,4 à 0,6 g / kg toutes les 3 à 4 semaines pour les déficits immunitaires primaires et secondaires. La dose peut ensuite être ajustée selon l'efficacité clinique et le taux résiduel d'IgG. Différents taux résiduels cibles sont recommandés, allant de $\geq 4,5$ g / l à ≥ 8 g / l ou visant plus généralement la limite inférieure de la plage de référence selon l'âge. Par ailleurs, un document précise que les taux d'IgG résiduels ne sont pas utiles dans le contexte d'un déficit en sous-classes d'IgG ou d'un déficit spécifique en anticorps [Prairie CIGUMFP, 2022].

3.7.1.3 Information contextuelle

L'ensemble des formulations d'IgIV reconnues par Santé Canada sont homologuées pour les déficits immunitaires primaires et secondaires [CSL Behring Canada Inc., 2022; Octapharma Canada Inc., 2022; 2021; Takeda Canada Inc., 2021b; Grifols Therapeutics Inc., 2017; 2016]. Dans les monographies de ces produits, la posologie d'IgIV recommandée varie de 0,1 à 0,8 g / kg toutes les 3 ou 4 semaines, mais il est précisé qu'elle doit être individualisée. L'ajustement de la dose doit tenir compte de la réponse clinique souhaitée et du taux résiduel d'IgG. La majorité des monographies recommandent un taux d'au moins 5 g / l.

3.7.1.4 Perspectives des parties prenantes

Dans la pratique, les parties prenantes consultées emploient généralement la posologie standard recommandée dans la littérature pour amorcer le traitement de substitution d'immunoglobulines (0,4 à 0,6 g / kg aux 3 à 4 semaines), à moins d'une situation particulière. Toutefois, une fois le traitement amorcé, la dose est ajustée en fonction du taux d'IgG résiduel et de l'efficacité clinique et les parties prenantes ne se servent plus vraiment de l'intervalle de 0,4 à 0,6 g / kg.

RECOMMANDATIONS – DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION DES IgIV

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

Traitement initial : les IgIV devraient être administrées à une dose de 0,4 à 0,6 g / kg. La dose peut être plus élevée en cas d'infection grave ou qui menace le pronostic vital.

Traitement d'entretien : ajuster la dose pour obtenir un taux d'IgG résiduel au moins supérieur à la limite inférieure de la plage de référence selon l'âge ou selon l'efficacité clinique.

Fréquence d'administration : les IgIV sont généralement administrées toutes les 3 à 4 semaines.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.7.2 IgSC conventionnelles

3.7.2.1 Données scientifiques

3.7.2.1.1 Comparaison de l'efficacité et de l'innocuité des IgSC conventionnelles et des IgIV

Hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps – population mixte

Cinq études ont été retenues pour comparer l'efficacité des IgSC conventionnelles à celle des IgIV dans une population mixte de personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps, dont trois sont issues des travaux de 2020⁸ [Gur-Cetinkaya *et al.*, 2018; Knutsen *et al.*, 2015; Chapel *et al.*, 2000] et deux de la mise à jour [Sari *et al.*, 2021; Walter *et al.*, 2020].

Il s'agit de deux études de cohorte [Gur-Cetinkaya *et al.*, 2018; Knutsen *et al.*, 2015], d'un essai clinique à répartition aléatoire croisé [Chapel *et al.*, 2000] et de deux études non comparatives avant-après [Sari *et al.*, 2021; Walter *et al.*, 2020].

Tant pour la comparaison entre groupes de personnes qui ont reçu des IgIV ou des IgSC que pour la comparaison d'un même groupe de personnes qui ont reçu successivement des IgIV et des IgSC, les participants étaient principalement atteints de déficit immunitaire commun variable, d'agammaglobulinémie liée à l'X et de déficit immunitaire combiné grave. Les taux d'IgG résiduels moyens ou ciblés dans les études étaient tous supérieurs à 5 g / l et généralement similaires entre les deux modalités. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-3 du document *Annexes complémentaires* pour les détails [INESSS, 2025a]).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence d'infections de toutes sortes et leur durée ainsi que l'absentéisme au travail ou à l'école chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps traitées par IgSC comparativement à celles traitées par IgIV. **Niveaux de preuve : très faible.**

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence d'infections (bactériennes graves, des voies respiratoires ou gastroentérites), la prise d'antibiothérapie ainsi que l'incidence des hospitalisations et la durée du séjour chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps traitées par IgSC comparativement à leur situation lorsqu'elles recevaient des IgIV. **Niveaux de preuve : très faible.**

⁸ Cinq études retenues dans les travaux de 2020 ne répondaient plus aux critères de sélection de 2024 (absence d'analyse statistique ou paramètres inadéquats) ou ont été exclues parce que leurs résultats étaient couverts dans une étude de devis plus fort [Kanegane *et al.*, 2014; Shapiro *et al.*, 2013a; 2013b; Fasth et Nystrom, 2007; Pac et Bernatowska, 2005].

Trois études ont rapporté des effets indésirables [Gur-Cetinkaya *et al.*, 2018; Kanegane *et al.*, 2014; Chapel *et al.*, 1991], mais aucune ne présente d'analyse statistique permettant de comparer l'innocuité des différentes modalités d'administration des immunoglobulines. Les effets indésirables rapportés pour les IgSC étaient principalement des réactions locales, telles que le gonflement et l'érythème, alors que les céphalées et la fatigue étaient les plus souvent rapportées pour les IgIV.

Hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps – agammaglobulinémie

Aucune étude repérée en 2020 n'avait comparé l'efficacité des IgSC conventionnelles à celle des IgIV dans le contexte de l'agammaglobulinémie. Toutefois, la mise à jour a permis de repérer deux études de cohorte [Paccoud *et al.*, 2021; Yildirim *et al.*, 2021] sur le sujet. Les participants étaient tous atteints d'une agammaglobulinémie liée à l'X. Le taux d'IgG résiduel atteint en cours de traitement par immunoglobulines n'était pas précisé. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D-4 du document *Annexes complémentaires* pour les détails [INESSS, 2025a]).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence des infections (de toutes sortes ou bactériennes graves) chez les personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée à l'X traitées aux IgSC comparativement à celles traitées aux IgIV. **Niveaux de preuve : très faible.**

Aucune des études retenues n'a rapporté de données relatives à l'innocuité des IgIV et des IgSC.

Hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps – déficit immunitaire commun variable

Deux études non comparatives avant-après et une étude de cohorte avaient été retenues en 2020 ont comparé l'efficacité des IgSC conventionnelles à celle des IgIV pour prévenir les infections dans le contexte d'un déficit immunitaire commun variable [Bezrodnik *et al.*, 2013; Gouilleux-Gruart *et al.*, 2013; Waniewski *et al.*, 1994]. Toutefois, ces études ont été exclues des travaux de 2024 parce qu'elles ne répondaient plus aux critères de sélection (absence d'analyse statistique ou paramètres inadéquats). Par ailleurs, aucune autre étude sur ce sujet n'a été repérée en 2024.

Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à son traitement

En 2020, aucune étude n'avait été retenue pour comparer l'efficacité des IgSC conventionnelles à celle des IgIV dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à son traitement. Toutefois, la mise à jour de 2024 a permis de repérer une étude de cohorte [Visentin *et al.*, 2022] sur le sujet. Les participants inclus étaient atteints de leucémie lymphoïde chronique et avaient reçu différents traitements anticancéreux. Le taux résiduel d'IgG était de $5,2 \pm 1,8$ g / l après

un an de traitement par IgIV et de $6,2 \pm 1,5$ g / l pour le traitement par IgSC. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D-5 du document *Annexes complémentaires* pour les détails [INESSS, 2025a]).

Le risque de survenue d'une première infection ou d'une deuxième infection au cours des quatre ans qui suivent l'amorce du traitement par immunoglobulines serait moins élevé chez les personnes atteintes de leucémie lymphoïde chronique qui reçoivent un traitement par IgSC comparativement à celles qui reçoivent un traitement par IgIV. **Niveaux de preuve : faible.**

Dans l'étude retenue, significativement moins d'effets indésirables ont été observés chez les personnes qui ont reçu des IgSC comparativement à celles traitées aux IgIV. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les personnes qui ont reçu des IgIV étaient des réactions associées à la transfusion, dont la fièvre, les frissons, l'éruption cutanée, les maux de tête et la dyspnée. Par ailleurs, les effets indésirables rapportés par les personnes traitées aux IgSC étaient plutôt locaux et consistaient principalement en une éruption cutanée ou un gonflement d'intensité légère [Visentin *et al.*, 2022].

3.7.2.1.2 Posologie employée dans les études sur l'efficacité et l'innocuité

Une dizaine d'études ont été retenues afin de documenter l'efficacité et l'innocuité des IgSC conventionnelles pour prévenir les infections dans différents types d'hypogammaglobulinémies primaires et secondaires. La majorité des études ont employé une posologie d'IgSC de 0,1 à 0,2 g / kg toutes les semaines et ont obtenu des taux d'IgG résiduels au moins supérieurs à 7 g / l. Les résultats de ces études sont détaillés ci-dessus (section [3.7.2.1.1](#)) ou à la section [3.8](#).

3.7.2.1.3 Préférences des utilisateurs et des utilisatrices rapportées dans les études sur l'efficacité et l'innocuité retenues

Une étude de cohorte menée sur une population mixte de personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps a rapporté les raisons qui ont motivé les personnes à opter pour les IgSC : accès veineux difficile (64 %), fréquence des transfusions (73 %), durée des transfusions par IgIV (87 %) et difficulté d'accès à l'hôpital (82 %) [Sari *et al.*, 2021].

Une étude non comparative avant-après menée sur une population mixte de personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps a rapporté que 10,7 % des personnes qui ont répondu au sondage ont préféré les IgSC conventionnelles aux IgIV ou aux IgSC facilitées et que 50 % préféraient recevoir leur traitement à leur domicile plutôt qu'à l'hôpital [Wasserman *et al.*, 2022].

3.7.2.2 Recommandations d'usage tirées des documents retenus

Quatorze documents retenus abordent la thérapie de substitution par IgSC [Giralt *et al.*, 2023; Jolles *et al.*, 2023; NCCN, 2023a; Robinson et Shull, 2023; ABUS WG, 2022; Grigoriadou *et al.*, 2022; HAS, 2022; Prairie CIGUMFP, 2022; Raje *et al.*, 2022; Jolles *et al.*, 2021; Cordero *et al.*, 2020; Hanitsch *et al.*, 2020; Yakoub-Agha *et al.*, 2020; NIGAC, 2018].

De façon générale, la dose d'IgSC recommandée est de 0,1 à 0,15 g / kg toutes les semaines dans le contexte d'un déficit immunitaire. Par ailleurs, l'ensemble des documents reconnaissent l'équivalence de l'efficacité pour prévenir les infections entre les IgSC et les IgIV.

3.7.2.3 Information contextuelle

L'ensemble des formulations d'IgSC reconnues par Santé Canada sont homologuées pour le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires [CSL Behring Canada Inc., 2023; Octapharma Canada Inc., 2023; Takeda Canada Inc., 2021a; Grifols Canada Ltée, 2019]. Toutes les monographies recommandent une dose hebdomadaire d'IgSC de 0,1 à 0,2 g / kg et précisent que l'administration peut être hebdomadaire ou bimensuelle. La majorité ajoute aussi l'administration journalière.

3.7.2.4 Perspectives des parties prenantes

Dans la pratique, la majorité des parties prenantes administrent les IgSC à raison de l'équivalent d'une dose hebdomadaire de 0,1 à 0,2 g / kg au début du traitement, puis elles ajustent la dose de la même façon que pour les IgIV. Toutefois, certains cliniciens ont précisé qu'ils administrent la dose initiale durant cinq jours consécutifs lors de l'amorce du traitement, mais d'autres ne voyaient pas l'intérêt de mentionner ce niveau de précision dans l'outil clinique.

Par ailleurs, toutes les parties prenantes estiment que l'efficacité des IgSC conventionnelles est équivalente à celle des IgIV pour le traitement de substitution. De plus, certaines ont souligné la convivialité des IgSC et mentionné que la majorité des personnes qui utilisent les IgSC se les administrent elles-mêmes.

RECOMMANDATIONS – DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION DES IgSC CONVENTIONNELLES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

Traitement initial : les IgSC devraient être administrées à une dose de 0,1 à 0,2 g / kg par semaine.

Traitement d'entretien : ajuster pour obtenir un taux d'IgG résiduel au moins égal à la limite inférieure de la plage de référence selon l'âge ou selon l'efficacité clinique.

Fréquence : les IgSC peuvent être administrées tous les jours, toutes les semaines ou toutes les deux semaines.

Les IgSC sont équivalentes aux IgIV pour le traitement de substitution.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.7.3 IgSC facilitées

3.7.3.1 Données scientifiques

3.7.3.1.1 Comparaison de l'efficacité et de l'innocuité des IgSC facilitées à celles des IgIV et des IgSC conventionnelles

Hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps – population mixte

Les travaux de 2020 n'ont pas permis de repérer d'études qui auraient comparé l'efficacité des IgSC facilitées à celle des IgIV et des IgSC conventionnelles dans le contexte d'une population mixte de personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps. Toutefois, la mise à jour de 2024 a permis de repérer une étude non comparative avant-après [Wasserman *et al.*, 2022]. Les participants étaient principalement atteints d'un déficit immunitaire commun variable, d'une hypogammaglobulinémie primaire non spécifiée ou d'une agammaglobulinémie liée à l'X. Le taux d'IgG moyen résiduel était supérieur à 10 g / l et il était similaire entre les modalités d'administration comparées. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D-6 du document *Annexes complémentaires* pour les détails [INESSS, 2025a]).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence de prise d'antibiothérapie et le taux d'absentéisme du travail ou de l'école chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps traitées aux IgSC facilitées comparativement à leur situation lorsqu'elles étaient traitées aux IgIV ou aux IgSC conventionnelles. **Niveaux de preuve : très faible.**

Les effets indésirables rapportés dans l'étude de Wasserman et ses collaborateurs [2022] étaient principalement locaux et d'intensité légère. L'absence d'analyse statistique empêche la comparaison de l'innocuité des modalités d'intervention. Par ailleurs, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rencontrés étaient les maux de tête et les frissons pour les IgIV, les maux de tête et l'arythmie pour les IgSC conventionnelles et les maux de tête et les nausées pour les IgSC facilitées.

3.7.3.1.2 Posologie employée dans les études sur l'efficacité et l'innocuité

La seule étude retenue qui a évalué l'efficacité des IgSC facilitées pour prévenir les infections est celle dont les résultats sont décrits ci-dessus [Wasserman *et al.*, 2022]. La posologie employée était équivalente à la dose d'IgIV administrée initialement.

3.7.3.1.3 Préférences des utilisateurs et des utilisatrices rapportées dans les études sur l'efficacité et l'innocuité retenues

Une étude non comparative avant-après menée sur une population mixte de personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps a rapporté que 75 % des personnes qui ont répondu au sondage ont préféré les IgSC facilitées aux IgIV ou aux IgSC conventionnelles et que 50 % préféreraient recevoir leur traitement à leur domicile plutôt qu'à l'hôpital. Les cinq caractéristiques des IgSC facilitées les plus appréciées étaient : la facilité d'inclure le plan d'administration à l'horaire, la commodité, la facilité d'administration, la fréquence d'administration et le nombre mensuel de piqûres [Wasserman *et al.*, 2022].

3.7.3.2 Recommandations d'usage tirées des documents retenus

Deux documents retenus abordent la thérapie de substitution par IgSC facilitées; ils précisent que cette modalité d'administration est équivalente à celle des IgSC conventionnelles et, par conséquent, à celle des IgIV. Aucune posologie propre aux IgSC facilitées n'est rapportée [HAS, Robinson et Shull, 2023; 2022].

3.7.3.3 Information contextuelle

Une seule formulation d'IgSC facilitées est actuellement reconnue par Santé Canada et elle est homologuée pour le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires. Elle ne peut toutefois pas être administrée aux enfants et doit être utilisée avec prudence durant la grossesse et l'allaitement [Takeda Canada Inc., 2022].

Chez les adultes qui n'ont jamais reçu d'immunoglobulines, la dose recommandée est de 0,3 à 0,8 g / kg aux 3 à 4 semaines, mais il est précisé de donner initialement une dose équivalente toutes les semaines. Cependant, chez les personnes qui reçoivent des IgIV, les IgSC facilitées doivent être administrées à la même dose et à la même fréquence que les IgIV, alors que chez les personnes qui reçoivent des IgSC conventionnelles la dose initiale est la même que pour les IgSC conventionnelles, mais elle doit être ajustée pour un intervalle de 3 ou 4 semaines en fonction des équivalents hebdomadaires.

Par ailleurs, il est recommandé d'ajuster la posologie en fonction de la tolérance et du taux résiduel d'IgG [Takeda Canada Inc., 2022].

3.7.3.4 Perspectives des parties prenantes

Les parties prenantes n'ont pas d'expérience avec les IgSC facilitées, puisque cette formulation n'est pas disponible actuellement au Québec. Toutefois, à la lumière des renseignements recueillis et de leurs connaissances, elles étaient d'avis que les IgSC facilitées sont une option équivalente aux IgIV et aux IgSC conventionnelles pour le traitement de substitution.

INFORMATION CLINIQUE – DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION DES IgSC FACILITÉES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, le constat suivant a été dégagé.

- L'administration des IgSC facilitées :
 - est interdite chez les enfants de moins de 18 ans;
 - devrait être faite avec prudence durant la grossesse et l'allaitement.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

RECOMMANDATIONS – DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION DES IgSC FACILITÉES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

Traitement initial : les IgSC facilitées devraient être administrées à une dose de 0,1 à 0,2 g / kg par semaine.

Traitement d'entretien : ajuster pour obtenir un taux d'IgG résiduel au moins égal à la limite inférieure de la plage de référence selon l'âge ou selon l'efficacité clinique.

Fréquence : les IgSC facilitées peuvent être administrées toutes les semaines initialement, puis la dose devrait être ajustée graduellement pour une administration toutes les 3 à 4 semaines.

Les IgSC facilitées sont équivalentes aux IgIV et aux IgSC conventionnelles pour le traitement de substitution.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.7.4 Autres considérations posologiques

Dans la version originale de l'outil clinique, il était précisé que l'utilisation du poids idéal devrait être envisagée pour calculer les doses à administrer à un adulte cliniquement obèse.

L'emploi du poids idéal et du calculateur de dose pour déterminer la quantité d'immunoglobulines à administrer dans un contexte général est discuté dans le rapport portant sur l'usage des immunoglobulines en neurologie [INESSS, 2025b]. Toutefois, les présents travaux ont fait ressortir certaines particularités propres au traitement de substitution.

3.7.4.1 Données scientifiques

Aucun document n'a été repéré.

3.7.4.2 Recommandations d'usage tirées des documents retenus

Seuls deux documents retenus abordent le calcul de la dose spécifiquement pour les personnes obèses et ils recommandent l'emploi du poids ajusté [Jolles *et al.*, 2021; Los-Arcos *et al.*, 2021]. Ces deux documents traitent particulièrement de l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique. Trois autres documents retenus qui traitent exclusivement des déficits immunitaires primaires et secondaires, mais qui sont quand même généraux, recommandent l'emploi du poids ajusté dans tous les contextes [Robinson et Shull, 2023; Grigoriadou *et al.*, 2022; Hanitsch *et al.*, 2020] et un document ne précise pas le type de poids à utiliser [HAS, 2022].

3.7.4.3 Information contextuelle

Aucun document n'a été repéré.

3.7.4.4 Perspectives des parties prenantes

Dans la pratique, les cliniciens du comité consultatif ne se servent pas du calculateur de dose pour déterminer la quantité d'immunoglobulines à administrer aux personnes atteintes d'un déficit immunitaire. Certains ont mentionné qu'à leur avis le poids ajusté ne devrait jamais être employé pour déterminer les traitements de substitution. D'autres ont précisé qu'il n'y a pas de preuve qu'il est bénéfique de diminuer la dose d'immunoglobulines chez les personnes obèses et ont cité des études cliniques en appui. Les cliniciens s'entendaient tous sur le fait que c'est le taux d'IgG résiduel qui doit être privilégié pour déterminer la quantité d'immunoglobulines à administrer, et non le poids de la personne.

RECOMMANDATIONS – AUTRES CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée.

- Le calculateur de dose peut être utilisé pour déterminer la dose initiale d'IgIV et d'IgSC à administrer.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8 Recommandations d'usage des immunoglobulines par condition immunologique d'intérêt

3.8.1 Déficits immunitaires primaires

Dans l'outil original, la liste des déficits immunitaires primaires d'intérêt avait été déterminée à partir de la classification établie par l'Union internationale des sociétés immunologiques (IUIS) [Bousfiha *et al.*, 2018], puis bonifiée par les discussions avec les parties prenantes. Au total, 33 indications étaient présentées dans l'outil clinique, certaines représentant un ensemble d'indications (p. ex. déficits immunitaires combinés) et d'autres étant des indications très spécifiques (p. ex. mutation gain de fonction de STAT3).

Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

Les documents repérés dans le cadre des travaux ciblent des déficits immunitaires primaires particuliers et sont donc décrits dans les sous-sections suivantes.

Recommandations tirées des documents retenus

Trois documents retenus abordent les déficits immunitaires primaires dans leur ensemble [ABUS WG, 2022; Prairie CIGUMFP, 2022; BCPBCO, 2019] et recommandent l'emploi des immunoglobulines (Tableau E-1 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

Information contextuelle

Cinq documents de l'INSPQ qui détaillent l'usage des immunoglobulines ont été repérés par la recherche de littérature, mais seuls les quatre plus récents ont été retenus, puisqu'ils présentent des données séparées pour les IgSC et les IgIV [INSPQ, 2024; 2023a; 2021b; 2020b].

En moyenne entre 2018 et 2022, 356 776 g d'immunoglobulines ont été administrés annuellement à 1 265 personnes en raison d'un déficit immunitaire primaire. Par ailleurs, durant cette même période, environ la moitié des personnes ont reçu des IgIV et l'autre moitié des IgSC (51 % comparativement à 49 % respectivement).

Ces éléments contextuels ne sont pas ventilés en fonction des déficits immunitaires primaires d'intérêt et ne sont donc pas présentés dans les sous-sections suivantes.

Perspectives des parties prenantes

Les parties prenantes ont mentionné que les recommandations relatives à l'usage des immunoglobulines dans le contexte des déficits immunitaires primaires sont souvent générales et imprécises. Elles ont ajouté que, dans la pratique, le traitement de substitution des immunoglobulines n'est pas indiqué pour tous les déficits immunitaires primaires.

Les parties prenantes ont mentionné que la version originale de l'outil clinique était difficile à appliquer dans la pratique étant donné, notamment, que les indications incluses étaient parfois trop spécifiques et que certaines indications se chevauchaient. À leur avis, il n'y avait pas lieu que les syndromes et les indications portant sur des mutations particulières apparaissent dans l'outil clinique (p. ex. syndrome de GOOD, mutation gain de fonction de CARD11). De plus, les parties prenantes étaient d'avis que l'emploi de la classification établie par l'Union internationale des sociétés immunologiques complexifiait l'outil clinique et pouvait porter à confusion pour certaines personnes moins expérimentées. Par ailleurs, toutes les parties prenantes étaient d'avis que les indications devraient être regroupées le plus possible pour éviter les chevauchements et simplifier l'outil clinique.

L'ensemble des parties prenantes était d'avis que de l'information relative à la durée du traitement et aux situations cliniques permettant d'envisager un sevrage devrait être inscrite près des conditions d'usage pour favoriser un meilleur usage des immunoglobulines.

3.8.1.1 Déficit isolé en chaîne kappa

Dans la version originale de l'outil clinique, les IgIV et les IgSC n'étaient pas recommandées pour la prévention des infections dans le contexte du déficit isolé en chaîne kappa.

3.8.1.1.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

Aucun document n'a été repéré.

3.8.1.1.2 Recommandations tirées des documents retenus

Aucun document repéré ne prend position sur l'emploi d'un traitement de substitution des immunoglobulines dans le contexte d'un déficit isolé en chaîne kappa.

3.8.1.1.3 Perspectives des parties prenantes

Les parties prenantes ont souligné que le déficit isolé en chaîne kappa n'a pas de phénotype clinique. Il a été ajouté que la thérapie de substitution des immunoglobulines n'est d'aucune utilité dans ce contexte.

RECOMMANDATION – Déficit isolé en chaîne kappa

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée.

Les IgIV et les IgSC ne sont pas recommandées pour prévenir les infections chez les personnes atteintes d'un déficit isolé en chaîne kappa.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.1.2 Déficit isolé en IgA

Dans la version originale de l'outil clinique, les IgIV et les IgSC n'étaient pas recommandées pour prévenir les infections dans le contexte d'un déficit isolé en IgA avec un diagnostic confirmé.

3.8.1.2.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

Aucun document n'a été repéré.

3.8.1.2.2 Recommandations tirées des documents retenus

Un document repéré aborde le déficit isolé en IgA et précise que le traitement de substitution des immunoglobulines n'est pas indiqué dans ce contexte (Tableau E-2 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]) [Hanitsch *et al.*, 2020].

3.8.1.2.3 Perspectives des parties prenantes

Selon les cliniciens, la documentation d'un déficit en IgA nécessite de pousser les investigations pour découvrir d'autres anomalies du système immunitaire. Lorsqu'un diagnostic de déficit en IgA isolé est confirmé, les cliniciens ont indiqué ne pas avoir recours aux immunoglobulines dans leur pratique.

RECOMMANDATION – Déficit isolé en IgA

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée.

Les IgIV et les IgSC ne sont pas recommandées pour prévenir les infections chez les personnes atteintes d'un déficit isolé en IgA dont le diagnostic est confirmé.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.1.3 Déficit isolé en IgM

Dans la version originale de l'outil clinique, les IgIV et les IgSC n'étaient pas recommandées pour prévenir les infections dans le contexte d'un déficit isolé en IgM avec un diagnostic confirmé.

3.8.1.3.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

Les recherches systématiques de littérature scientifique de 2020 et 2024 n'ont pas permis de repérer d'études primaires qui auraient évalué l'efficacité d'un traitement de substitution des immunoglobulines pour prévenir les infections dans le contexte d'un déficit isolé en IgM.

3.8.1.3.2 Recommandations tirées des documents retenus

Un seul document retenu aborde le déficit isolé en IgM et indique que les données sont insuffisantes pour appuyer une recommandation relative au traitement de substitution des immunoglobulines. Il est aussi précisé que le déficit en IgM peut être indicatif d'une immunodéficience primaire grave et qu'il doit forcer des investigations diagnostiques plus poussées (Tableau E-3 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]) [Hanitsch *et al.*, 2020].

3.8.1.3.3 Perspectives des parties prenantes

Dans la pratique, la documentation d'un déficit en IgM nécessite de faire des investigations supplémentaires pour découvrir d'autres anomalies du système immunitaire, selon les cliniciens consultés. Lorsqu'un diagnostic de déficit isolé en IgM est confirmé, ceux-ci n'ont pas recours aux IgIV ou aux IgSC.

RECOMMANDATION – Déficit isolé en IgM

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée :

Les IgIV et les IgSC ne sont pas recommandées pour prévenir les infections chez les personnes atteintes d'un déficit isolé en IgM dont le diagnostic est confirmé.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.1.4 Hypogammaglobulinémie primaire avec production d'anticorps normale ou quasi normale

Dans la version originale de l'outil clinique, le déficit spécifique en anticorps et le déficit en sous-classes d'IgG étaient traités séparément. Dans les deux cas, les IgIV étaient envisageables en option de traitement. Toutefois, la condition d'usage était l'échec de l'antibioprophylaxie dans le premier cas, alors que dans l'autre c'était l'échec de l'antibioprophylaxie, la présence d'une atteinte pulmonaire avancée ou la présence d'infections graves, inhabituelles ou récidivantes.

3.8.1.4.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

3.8.1.4.1.1 Efficacité et innocuité des IgIV

Population mixte

Aucune étude n'a été repérée en 2020 pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections dans une population mixte de personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie primaire avec production d'anticorps normale ou quasi normale. Toutefois, une étude non comparative avant-après a été repérée en 2024 [Vivarelli *et al.*, 2021]. Les participants inclus étaient atteints d'un déficit en anticorps non classifié ou

d'un déficit en sous-classes d'IgG. Selon les groupes étudiés, le taux d'IgG moyen avant l'amorce de la thérapie de substitution était de $5,8 \pm 1,1$ g / l et $7,9 \pm 2,3$ g / l et les taux d'IgG résiduels moyens après l'amorce étaient de $8,3 \pm 1,6$ g / l et $9,3 \pm 2,1$ g / l, respectivement. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D- du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

L'incidence des infections (de toutes sortes et des voies respiratoires) et celle des hospitalisations pourraient être réduites chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie primaire avec une production d'anticorps normale ou quasi normale qui reçoivent un traitement par IgIV comparativement à avant l'amorce du traitement. **Niveaux de preuve : très faible.**

Déficit en sous-classes d'IgG

Six études ont été repérées pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections chez des personnes atteintes d'un déficit en sous-classes d'IgG, dont trois études non comparatives avant-après repérées en 2020 [Olinder-Nielsen *et al.*, 2007; Genel et Kutukculer, 2003; Silk *et al.*, 1990], une étude de même devis repérée en 2024 [Vivarelli *et al.*, 2021] et un essai clinique à répartition aléatoire croisé repéré en 2024 [Smits *et al.*, 2021]. L'ensemble des documents ont inclus des participants atteints de déficit en sous-classes d'IgG₁₋₃.

Deux études ont comparé la survenue d'infections chez des personnes traitées aux IgIV avant et après l'amorce du traitement [Vivarelli *et al.*, 2021; Olinder-Nielsen *et al.*, 2007]. Seule une étude a précisé des taux d'IgG avant et après l'amorce de la thérapie de substitution ($9,3 \pm 1,7$ g / l et $10,0 \pm 2,1$ g / l, respectivement) [Vivarelli *et al.*, 2021]. La proportion de personnes qui avaient un déficit spécifique en anticorps en plus d'un déficit en sous-classe d'IgG n'était pas rapportée dans les études.

Deux études ont comparé la survenue d'infections avant et après l'amorce d'un traitement de substitution spécifiquement chez des personnes qui n'ont pas répondu à l'antibioprophylaxie [Genel et Kutukculer, 2003; Silk *et al.*, 1990]. Selon l'étude et la population étudiée, le taux d'IgG moyen avant l'amorce du traitement variait entre $5,8 \pm 0,4$ g / l et $7,6 \pm 2,3$ g / l et le taux d'IgG résiduel entre $6,1 \pm 0,7$ g / l et $8,4 \pm 2,4$ g / l. L'ensemble des participants avaient une réponse vaccinale faible comparativement à des groupes contrôles, mais un diagnostic de déficit spécifique en anticorps n'est pas évoqué dans les études.

Pour la comparaison entre le traitement par IgIV et l'antibioprophylaxie, les participants à l'essai clinique à répartition aléatoire croisé avaient un taux d'IgG moyen de 7,8 g / l avant l'entrée dans l'étude et le taux d'IgG résiduel atteint était de 11,8 (IC95 % 10,8 – 12,7) g / l. De plus, 34 personnes avaient seulement un déficit en sous-classe d'IgG, 18 personnes avaient un déficit en sous-classes d'IgG combiné à un déficit spécifique en anticorps et 3 personnes avaient seulement un déficit spécifique en anticorps [Smits *et al.*, 2021].

La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-8 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

L'incidence des infections (de toutes sortes et des voies respiratoires) et celle des hospitalisations pourraient être réduites chez les personnes atteintes d'un déficit en sous-classes d'IgG₁₋₃ qui reçoivent des IgIV comparativement à avant l'amorce du traitement. **Niveaux de preuve : très faible.**

L'incidence des infections (de toutes sortes et des voies respiratoires) et la prise d'antibiothérapie pourraient être réduites chez les personnes atteintes d'un déficit en sous-classes d'IgG₁₋₃ qui reçoivent des IgIV parce qu'elles n'ont pas répondu à l'antibioprophylaxie comparativement à avant l'amorce du traitement. **Niveaux de preuve : très faible.**

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence d'infections graves ou non, d'épisode de fièvre, d'hospitalisation ainsi que la durée des infections, la durée du séjour hospitalier et l'absentéisme au travail ou à l'école chez les personnes atteintes d'un déficit en sous-classes d'IgG₁₋₃ qui reçoivent des IgIV comparativement à celles qui reçoivent une antibioprophyllaxie. **Niveaux de preuve : faible.**

Trois des études retenues ont rapporté la survenue d'effets indésirables de nature systémique et principalement d'intensité légère à la suite du traitement par IgIV [Olinder-Nielsen *et al.*, 2007; Genel et Kutukculer, 2003; Silk *et al.*, 1990]. Par ailleurs, une analyse statistique sur la survenue d'effets indésirables à la suite d'un traitement par IgIV ou d'une antibioprophyllaxie est présentée dans l'essai clinique à répartition aléatoire retenu [Smits *et al.*, 2021]. Il en ressort qu'il n'y a aucune différence entre ces deux modalités de traitement concernant le nombre d'effets indésirables graves liés à l'infection. Toutefois, les IgIV ont entraîné significativement plus d'effets indésirables que l'antibioprophyllaxie en ce qui concerne les effets indésirables liés au traitement, qu'ils soient graves ou non.

Déficit spécifique en anticorps

Aucune étude primaire n'avait été identifiée dans les travaux de 2020 pour évaluer l'efficacité d'un traitement par IgIV afin de prévenir les infections dans le contexte d'un déficit spécifique en anticorps. Toutefois, une étude de cohorte [Hajjar *et al.*, 2020] et une étude non comparative avant-après [Makary *et al.*, 2022] ont été repérées en 2024.

Pour la comparaison entre les IgIV et l'antibioprophyllaxie, le taux d'IgG moyen avant l'amorce de la thérapie de substitution était de 7,9 (4,1 – 21,1) g / l. De plus, 14 des 36 participants avaient aussi un déficit en sous-classes d'IgG [Hajjar *et al.*, 2020].

Pour la comparaison entre avant et après l'amorce du traitement de substitution, seul le taux d'IgG résiduel était précisé, et il était supérieur à 6 g / l. Par ailleurs, la proportion de personnes qui avaient aussi un déficit en sous-classes d'IgG n'était pas rapportée [Makary *et al.*, 2022].

La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-9 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

L'incidence des sinusites pourrait être réduite chez les personnes atteintes d'un déficit spécifique en anticorps qui reçoivent des IgIV comparativement à avant l'amorce du traitement. **Niveau de preuve : très faible.**

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence d'infections de toutes sortes chez les personnes atteintes d'un déficit spécifique en anticorps qui reçoivent des IgIV comparativement à celles qui reçoivent une antibioprofylaxie. **Niveau de preuve : très faible.**

Aucune donnée relative à l'innocuité du traitement par IgIV n'est rapportée dans les études retenues.

3.8.1.4.2 Recommandations tirées des documents retenus

Usage des immunoglobulines

Six documents qui émettent des recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie avec production d'anticorps normale ou quasi normale ont été repérés [NHSE IEWG, 2024; Robinson et Shull, 2023; Grigoriadou *et al.*, 2022; Prairie CIGUMFP, 2022; Cordero *et al.*, 2020; Hanitsch *et al.*, 2020; NIGAC, 2018] (Tableau E-4 du *document Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

Globalement, les constats suivants peuvent en être tirés :

- Le recours au traitement de substitution des immunoglobulines dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie avec production d'anticorps normale ou quasi normale devrait être évalué au cas par cas et tenir compte de la qualité de la réponse vaccinale, du fardeau associé aux infections et de l'efficacité de l'antibioprofylaxie.
- Bien que le traitement de substitution des immunoglobulines puisse être envisagé dans le contexte d'un déficit en sous-classe d'IgG₁₋₃, il n'est pas recommandé pour le déficit en sous-classe d'IgG₄ lorsque la réponse vaccinale est adéquate.

Durée du traitement et sevrage

Un document retenu recommande d'envisager un arrêt du traitement de substitution une fois par année chez les personnes qui ont un déficit spécifique en anticorps [NIGAC, 2018], alors que les autres qui abordent le sujet recommandent de considérer le sevrage sans préciser de moment [Robinson et Shull, 2023] ou s'il n'y a pas d'avantage clinique démontré [Grigoriadou *et al.*, 2022]. Aucun des documents ne précise de durée du traitement.

3.8.1.4.3 Perspectives des parties prenantes

Dans la pratique, l'antibioprophylaxie fonctionne généralement bien pour prévenir les infections chez les personnes qui ont un déficit en sous-classes d'IgG₁₋₃ ou un déficit spécifique en anticorps selon les parties prenantes consultées.

Certaines parties prenantes ont trouvé important de préciser dans la condition d'usage qu'au moins une des sous-classes d'IgG devait être absente ou quasi-absente, puisque dans la pratique certains cliniciens adressaient aux immunologues des personnes avec des taux de sous-classes d'IgG près des plages de référence. Par ailleurs, toutes s'entendaient sur le fait que la condition d'usage devait combiner la réduction en sous-classes d'IgG avec la réponse vaccinale inadéquate.

Des cliniciens ont souligné que le déficit en sous-classes d'IgG₄ n'a pas de phénotype associé et que le traitement par immunoglobulines n'a pas d'utilité dans ce contexte.

Concernant les modalités d'usage, les parties prenantes étaient d'avis que la durée du traitement dépendait de la situation clinique et que le sevrage devrait être envisagé au moins une fois par année.

RECOMMANDATION – Hypogammaglobulinémies primaires avec production d'anticorps normale ou quasi normale

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

Les IgIV sont envisageables en option de traitement prophylactique au cas par cas chez les personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie primaire avec production d'anticorps normale ou quasi normale, lorsque ces trois éléments sont présents :

- absence ou quasi-absence d'IgG₁, d'IgG₂ ou d'IgG₃ ET réponse vaccinale inadéquate;
- infections graves, inhabituelles ou récidivantes;
- échec de l'antibioprophylaxie administrée durant 6 mois OU effets indésirables graves provoqués par l'antibioprophylaxie.

Les modalités d'usage sont les suivantes :

- type de traitement : traitement de substitution.
- IgSC : option de traitement équivalente aux IgIV.
- durée du traitement : au cas par cas.
- arrêt du traitement : envisager annuellement si l'état clinique est propice.

Les IgIV et les IgSC ne sont pas recommandées pour prévenir les infections chez les personnes atteintes d'un déficit en sous-classes d'IgG₄.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.1.5 Hypogammaglobulinémies primaires causées par une faible production d'anticorps

Cette catégorie n'existait pas dans la version originale de l'outil clinique. Elle était plutôt représentée par diverses indications individuelles, dont les déficits immunitaires combinés sévères, les agammaglobulinémies, les déficits immunitaires communs variables et le syndrome d'hyper IgM. La condition d'usage pour chacune de ces indications était la présence d'un diagnostic suspecté ou confirmé.

3.8.1.5.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

3.8.1.5.1.1 Efficacité et innocuité des IgIV

Population mixte

Trois études non comparatives avant-après ont été retenues pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections chez une population mixte de personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps, dont deux sont issus des travaux de 2020⁹ [Dorna *et al.*, 2016; Aghamohammadi *et al.*, 2008] et une des travaux de 2024 [Makary *et al.*, 2022]. Les participants des études considérées étaient principalement atteints d'agammaglobulinémie, de déficit immunitaire commun variable, du syndrome d'hyper IgM et d'hypogammaglobulinémie primaire non spécifiée. Le taux d'IgG résiduel ciblé était d'au moins 6 g / l dans deux études [Makary *et al.*, 2022; Dorna *et al.*, 2016], alors que le taux observé était de $5,6 \pm 3,5$ g / l dans l'autre [Aghamohammadi *et al.*, 2008]. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D-10 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

L'incidence des infections des voies respiratoires pourrait être réduite chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps qui reçoivent un traitement par IgIV comparativement à avant l'amorce du traitement. **Niveau de preuve : très faible.**

Aucune des études retenues n'a rapporté d'information relative à l'innocuité des IgIV.

⁹ Quatre études retenues dans les travaux de 2020 ont été exclues en 2024 parce qu'elles ne répondaient plus aux critères de sélection (absence d'analyse statistique ou comparateur inadéquat) [Bayrakci *et al.*, 2005; Bernatowska *et al.*, 1987; Cunningham-Rundles *et al.*, 1984; Nolte *et al.*, 1979].

Agammaglobulinémie

Six études non comparatives avant-après ont été retenues pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections chez des personnes atteintes d'agammaglobulinémie, dont quatre ont été repérées en 2020¹⁰ [Aghamohammadi *et al.*, 2008; 2004; Moin *et al.*, 2004; Quartier *et al.*, 1999] et deux en 2024 [Paccoud *et al.*, 2021; Yildirim *et al.*, 2021]. La totalité des participants était atteinte d'agammaglobulinémie liée au chromosome X. Le taux d'IgG résiduel atteint était supérieur à 5 g / l pour les études qui ont précisé cette information. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D-11 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

L'incidence des infections (de toutes sortes, des voies respiratoires et bactériennes graves) et des hospitalisations causées par une infection pourrait être réduite chez les personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée à l'X qui reçoivent un traitement par IgIV comparativement à avant l'amorce du traitement. **Niveaux de preuve : très faible.**

Une seule des études retenues a rapporté la survenue d'effets indésirables chez une petite proportion de participants, mais leur nature n'était pas précisée [Quartier *et al.*, 1999].

Déficit immunitaire commun variable

Neuf études non comparatives avant-après ont été retenues pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections dans le contexte du déficit immunitaire commun variable, dont sept repérées en 2020¹¹ [Baris *et al.*, 2011; Salehzadeh *et al.*, 2010; Aghamohammadi *et al.*, 2008; Quinti *et al.*, 2007; Pourpak *et al.*, 2006; Favre *et al.*, 2005; de Gracia *et al.*, 2004; Busse *et al.*, 2002] et une en 2024 [Makary *et al.*, 2022]. Les taux d'IgG résiduels atteints étaient supérieurs à 5 g / l, sauf pour une étude qui a obtenu un taux de $4,6 \pm 2,0$ g / l. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D-12 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

L'incidence des infections (de toutes sortes, des voies respiratoires, graves, diarrhées), la prise d'antibiothérapie ainsi que l'incidence des hospitalisations et la durée du séjour pourraient être réduites chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire commun variable qui reçoivent un traitement par IgIV comparativement à avant l'amorce du traitement. **Niveaux de preuve : très faible.**

¹⁰ Deux études repérées dans les travaux de 2020 ont été exclues des travaux de 2024 parce qu'elles ne correspondaient plus aux critères de sélection (absence d'analyse statistique ou comparateur inadéquat) [Bryan *et al.*, 2016; Liese *et al.*, 1992]. L'étude de Liese et ses collaborateurs [1992] a toutefois été retenue pour l'évaluation de l'efficacité d'une faible dose d'IgIV (section [3.7.1.1](#)).

¹¹ Une étude repérée en 2020 a été exclue des travaux de 2024 parce qu'elle ne répondait plus aux critères de sélection (paramètre inadéquat) [White *et al.*, 1987].

Une seule des études retenues a rapporté des données sur l'innocuité des IgIV [de Gracia *et al.*, 2004]. Une petite proportion de participants a eu des effets indésirables mineurs, mais leur nature n'était pas précisée sauf qu'ils étaient attendus.

Syndrome d'hyper IgM

En 2020, une étude non comparative avant-après avait été repérée pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections chez les personnes atteintes d'un syndrome d'hyper IgM [Aghamohammadi *et al.*, 2008]. Aucune autre étude n'a été repérée en 2024. Le taux d'IgG résiduel atteint dans l'étude était de 6,7 g / l. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D-13 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

L'incidence des infections des voies respiratoires pourrait être réduite chez les personnes atteintes d'un syndrome d'hyper IgM qui reçoivent un traitement par IgIV comparativement à avant l'amorce du traitement. **Niveau de preuve : très faible.**

3.8.1.5.1.2 Efficacité et innocuité des IgSC conventionnelles

Les résultats rapportés dans cette section-ci concernent la comparaison d'un traitement par IgSC avec l'absence de traitement. Les résultats relatifs à la comparaison d'un traitement par IgSC avec celui par IgIV sont présentés à la section [3.7.2.1](#).

Population mixte

Aucune étude n'avait été repérée en 2020 pour évaluer l'efficacité des IgSC afin de prévenir les infections chez une population mixte de personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps. Toutefois, deux études non comparatives avant-après ont été repérées dans les travaux de 2024 [Cinetto *et al.*, 2021; Walter *et al.*, 2020]. Les participants étaient principalement atteints de déficit immunitaire commun variable et d'hypogammaglobulinémie non classifiée. Les taux d'IgG résiduels atteints étaient supérieurs à 6 g / l. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D-14 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

L'incidence des infections et des hospitalisations ainsi que la prise d'antibiothérapie pourraient être réduites chez les personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps qui reçoivent un traitement par IgSC conventionnelles comparativement à la période qui précède l'amorce du traitement. **Niveaux de preuve : très faible.**

Un des documents retenus a rapporté des données sur l'innocuité [Cinetto *et al.*, 2021]. Les effets indésirables les plus rapportés étaient une éruption cutanée locale, la douleur au site d'infusion, les maux de tête et les nausées légères.

Agammaglobulinémie

Aucune étude repérée en 2020 n'avait évalué l'efficacité des IgSC pour prévenir les infections dans le contexte de l'agammaglobulinémie. Toutefois, la mise à jour de 2024 a permis de repérer deux études non comparatives avant-après [Paccoud *et al.*, 2021; Yildirim *et al.*, 2021]. Les participants étaient tous atteints d'une agammaglobulinémie liée à l'X. Le taux d'IgG résiduel atteint après l'amorce n'était pas précisé. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D-15 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

L'incidence des infections graves ou non pourrait être réduite chez les personnes atteintes d'agammaglobulinémie liée à l'X qui reçoivent un traitement par IgSC conventionnelles comparativement à la période qui précède l'amorce du traitement. **Niveaux de preuve : très faible.**

Aucun des documents retenus n'a rapporté d'effets indésirables associés aux IgSC.

3.8.1.5.2 Recommandations tirées des documents retenus

Usage des immunoglobulines

Neuf documents qui émettent des recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines dans le contexte d'hypogammaglobulinémies primaires causées par une faible production d'anticorps ont été repérés [NHSE IEWG, 2024; Robinson et Shull, 2023; Grigoriadou *et al.*, 2022; HAS, 2022; Prairie CIGUMFP, 2022; Cordero *et al.*, 2020; Hanitsch *et al.*, 2020; Richards *et al.*, 2020; NIGAC, 2018] (Tableau E-5 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]). Globalement, les constats suivants peuvent être tirés :

- l'ensemble des documents recommandent l'usage des IgIV comme thérapie de remplacement pour les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps de façon générale, et particulièrement lorsque les diagnostics suivants sont suspectés ou confirmés : agammaglobulinémie, déficit immunitaire combiné et déficit immunitaire commun variable;
- un faible taux d'IgG n'est pas suffisant à lui seul pour justifier l'amorce de la thérapie de remplacement; le fardeau des infections, la qualité de la réponse vaccinale et le succès de l'antibioprophylaxie doivent aussi être considérés. Toutefois, ces deux derniers paramètres ont peu d'intérêt lorsque le taux d'IgG est inférieur à 2 g / l.

Durée du traitement et sevrage

Quatre documents retenus abordent la durée du traitement de substitution des immunoglobulines et son arrêt dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps [NHSE IEWG, 2024; Grigoriadou *et al.*, 2022; HAS, 2022; NIGAC, 2018].

Il ressort de la synthèse des recommandations que le traitement de substitution doit être poursuivi à long terme lorsque le diagnostic est confirmé. Un essai de sevrage est suggéré seulement lorsque le diagnostic demeure incertain et que l'état clinique de la personne est stable. Le cas échéant, l'essai doit servir à confirmer le besoin thérapeutique et à réévaluer le diagnostic.

3.8.1.5.3 Perspectives des parties prenantes

Selon les parties prenantes consultées, les données scientifiques et les recommandations issues de la littérature sont généralement en phase avec la pratique clinique.

Les parties prenantes ont discuté de la complexité d'établir certains diagnostics, dont celui du déficit immunitaire commun variable. À leur avis, la confirmation du diagnostic par un immunologue pourrait favoriser un meilleur usage des immunoglobulines. Toutefois, devant le manque de ressources, notamment dans les régions, elles étaient en défaveur d'une recommandation en ce sens.

Alors que certains cliniciens auraient souhaité des conditions d'usage balisées par des seuils d'IgG et d'autres paramètres cliniques pour encadrer l'accès aux immunoglobulines, d'autres ont souligné que l'établissement d'un diagnostic d'hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps mène d'emblée à l'amorce d'un traitement de substitution des immunoglobulines indépendamment du taux d'IgG.

Toutes les parties prenantes s'entendaient sur le fait que les immunoglobulines sont recommandées lorsque le diagnostic est confirmé et que le traitement doit être maintenu à long terme. Toutefois, certaines ont évoqué la possibilité de spécifier une durée d'usage des immunoglobulines chez les personnes dont le diagnostic est incertain. Sans être coercitif, un intervalle de 3 à 6 mois pourrait être spécifié dans ce contexte pour faire penser au clinicien d'avancer dans son processus diagnostique. Selon les cliniciens consultés, cet intervalle de temps serait suffisant pour recevoir les résultats de certains tests, dont ceux des panels de gènes.

RECOMMANDATIONS – Hypogammaglobulinémies primaires causées par une faible production d'anticorps

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

Les IgIV sont recommandées pour prévenir les infections chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie primaire causée par une faible production d'anticorps :

- en présence d'un diagnostic confirmé;
- dans l'attente de la confirmation d'un diagnostic suspecté (généralement 3 à 6 mois).

Les modalités d'usage sont les suivantes :

- type de traitement : traitement de substitution.
- IgSC : option de traitement équivalente aux IgIV.
- durée du traitement : long terme si le diagnostic est confirmé.
- arrêt du traitement : ne pas le considérer, sauf si le diagnostic est réévalué.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.1.6 Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance

Dans la version originale de l'outil clinique, le traitement de substitution des immunoglobulines était envisageable en option de traitement en cas d'échec de l'antibioprophylaxie, d'infections graves ou d'infections suppuratives qui menacent la fonction d'un organe.

3.8.1.6.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

Efficacité et innocuité des IgIV

Trois études ont été retenues en 2020 pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections chez des enfants atteints d'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance. Il s'agissait d'une étude non comparative avant-après [Duse *et al.*, 2010], d'une étude de cohorte [Sutcu *et al.*, 2015] et d'une étude de cohorte qui présentait aussi des données avant-après [Memmedova *et al.*, 2013]. Aucune étude additionnelle n'a été repérée en 2024. Les taux d'IgG résiduels n'étaient pas précisés dans les études retenues. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-16 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a])

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence des infections (de toutes sortes, des voies respiratoires, des voies urinaires et de celles qui ne sont ni des voies respiratoires ni des voies urinaires) chez les enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance qui reçoivent des IgIV comparativement à la période avant l'amorce du traitement. **Niveaux de preuve : très faible.**

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'âge auquel les niveaux sériques d'IgG atteignent leur niveau normal chez les enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance qui reçoivent des IgIV comparativement à ceux qui n'en reçoivent pas. **Niveau de preuve : très faible.**

Le temps de récupération d'un taux normal d'IgG sérique selon l'âge des enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance qui reçoivent des IgIV pourrait être supérieur à celui des personnes qui n'en reçoivent pas. **Niveau de preuve : très faible.**

Aucune donnée relative à l'innocuité du traitement par IgIV n'est rapportée dans les études retenues.

3.8.1.6.2 Recommandations tirées des documents retenus

Usage des immunoglobulines

Deux documents qui émettent des recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines dans le contexte de l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance ont été repérés [Hanitsch *et al.*, 2020; NIGAC, 2018]. Les deux documents sont de qualité méthodologique adéquate, mais leurs recommandations relatives à l'usage de la thérapie de substitution diffèrent (Tableau E-6 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

- Un document recommande l'IgRT pour les enfants de moins de 4 ans qui ont un diagnostic confirmé et qui présentent un taux d'IgG fortement réduit ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections [NIGAC, 2018].
- Un document mentionne que l'IgRT pourrait présenter un avantage, mais il précise que les données disponibles sont insuffisantes pour formuler des recommandations basées sur des preuves scientifiques [Hanitsch *et al.*, 2020].

Durée du traitement et sevrage

Un seul document retenu aborde spécifiquement l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance; il recommande d'étendre le traitement jusqu'à la fin de la saison à haut risque d'infections et d'envisager un essai de sevrage annuellement [NIGAC, 2018].

3.8.1.6.3 Perspectives des parties prenantes

Certaines parties prenantes étaient d'avis qu'un échec de l'antibioprophylaxie n'est pas essentiel à l'amorce du traitement de substitution des immunoglobulines. Toutefois, d'autres personnes ont précisé que la découverte de l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance est souvent fortuite et que l'antibioprophylaxie est une première étape logique qui est généralement suffisante pour prévenir les infections. Il a été ajouté qu'il serait plutôt rare que la thérapie de substitution soit requise et que, dans la pratique, les cliniciens repoussent le plus possible le moment où ils y ont recours. De l'avis de certains cliniciens, lorsque les taux d'immunoglobulines ne semblent pas rentrer dans l'ordre avec le temps, ça laisserait plutôt présager un changement de diagnostic. Par ailleurs, l'ensemble des parties prenantes étaient d'avis que la durée de l'antibioprophylaxie ne devrait pas être précisée afin que la condition d'usage soit moins contraignante.

La pertinence de préciser un seuil d'IgG dans la condition d'usage a été discutée. Plusieurs trouvaient risqué de déterminer un seuil étant donné que les plages de référence varient selon l'âge, et particulièrement chez les plus jeunes. À leur avis c'est au médecin à trouver ces valeurs et elles ne devraient pas apparaître dans l'outil clinique. Certaines parties prenantes ont ajouté que les cliniciens tolèrent généralement des taux d'IgG assez bas et que c'est la présence d'infections qui est plus importante dans leur décision de recourir ou non aux immunoglobulines.

Des cliniciens ont mentionné que la condition d'usage ne devrait pas faire d'allusion à l'atteinte grave à un organe étant donné que cette précision pourrait porter à confusion selon le tableau clinique. L'exemple d'une perte importante de protéines causée par une atteinte intestinale a été évoqué.

Certaines parties prenantes étaient d'avis que la pertinence du traitement de substitution devrait être évaluée bisannuellement, mais la majorité était plutôt en faveur d'une évaluation annuelle.

RECOMMANDATION – Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

Les IgIV sont envisageables en option de traitement prophylactique au cas par cas chez les enfants de moins de 4 ans atteints d'une hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance lorsque ces trois éléments sont présents :

- réduction marquée des IgG par rapport à la plage normale selon l'âge;
- infections graves, inhabituelles ou récidivantes;
- échec de l'antibioprophylaxie OU effets indésirables graves provoqués par l'antibioprophylaxie.

Les modalités d'usage sont les suivantes :

- type de traitement : traitement de substitution.
- IgSC : option de traitement équivalente aux IgIV.
- durée du traitement : au cas par cas.
- arrêt du traitement : envisager au moins annuellement si le tableau clinique est propice.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.1.7 Autres déficits immunitaires primaires sans atteinte de l'immunité humorale

La version originale de l'outil clinique contenait des recommandations concernant divers déficits immunitaires primaires sans atteintes de l'immunité humorale – p. ex. déficit immunitaire associée à une dérégulation immunitaire, déficit congénital du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction, défauts de l'immunité intrinsèque et innée, maladies auto-inflammatoires, déficits du complément et phénocopies des déficits immunitaires primaires. L'usage des immunoglobulines était généralement non recommandé ou les données scientifiques étaient insuffisantes pour appuyer une recommandation.

3.8.1.7.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

Les recherches systématiques de la littérature scientifique de 2020 et de 2024 n'ont pas permis de repérer d'études permettant d'évaluer l'efficacité des IgIV et des IgSC pour prévenir les infections dans le contexte d'un déficit immunitaire primaire sans atteinte de l'immunité humorale.

3.8.1.7.2 Recommandations tirées des documents retenus

Aucun document repéré n'a pris position concernant le traitement de substitution des immunoglobulines dans le contexte d'un déficit immunitaire primaire sans atteinte de l'immunité humorale.

3.8.1.7.3 Perspectives des parties prenantes

Selon les parties prenantes consultées, le traitement de substitution des immunoglobulines est pertinent seulement chez les personnes qui ont un déficit en IgG et chez celles qui ont un déficit en sous-classes d'IgG combiné à un déficit spécifique en anticorps. Par ailleurs, certaines personnes ont mentionné qu'il serait pertinent de simplifier la terminologie des indications conservées dans l'outil clinique pour favoriser leur compréhension par les médecins qui ne sont pas immunologues.

RECOMMANDATION – Autres déficits immunitaires primaires

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée.

Les IgIV et les IgSC ne sont pas recommandées pour prévenir les infections chez les personnes atteintes :

- d'une anomalie du complément;
- d'un syndrome auto-inflammatoire (sauf ADA2 et CERC1);
- d'un défaut de l'immunité intrinsèque ou innée;
- d'un défaut de la phagocytose.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.2 Déficiences immunitaires secondaires

Dans l'outil original, la liste des déficiences immunitaires secondaires couverts était basée sur les documents retenus et la perspective des membres du comité consultatif. Les grandes catégories étaient les suivantes : hypogammaglobulinémie iatrogène, anomalies du système lymphatique ou perte de protéines suffisamment importante pour entraîner une hypogammaglobulinémie, dystrophie myotonique de Steinert, immaturité du système immunitaire chez le nouveau-né prématuré, hypogammaglobulinémie chez les grands brûlés et hypogammaglobulinémie causée par la malnutrition.

Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

Les documents repérés dans le cadre des travaux ciblent des déficiences immunitaires secondaires particuliers et sont donc décrits aux endroits correspondants dans le rapport.

Recommandations tirées des documents retenus

Quatre documents retenus abordent les déficits immunitaires secondaires dans leur ensemble [Cinetto *et al.*, 2023; ABUS WG, 2022; Grigoriadou *et al.*, 2022; BCPBCO, 2019] et recommandent l'emploi des immunoglobulines en présence d'un taux d'IgG bas et d'un fardeau d'infections significatif (Tableau E-7 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]). Toutefois, deux documents précisent que la décision de recourir à la thérapie de substitution des immunoglobulines doit faire l'objet d'une évaluation individuelle [Cinetto *et al.*, 2023; Grigoriadou *et al.*, 2022].

Information contextuelle

Comme pour les déficits immunitaires primaires, quatre documents de l'INSPQ détaillant l'usage des immunoglobulines ont été retenus pour étayer l'usage des IgIV et des IgSC dans le contexte d'un déficit immunitaire secondaire [INSPQ, 2024; 2023a; 2021b; 2020b].

En moyenne entre 2018 et 2022, 249 711 g d'immunoglobulines ont été administrés annuellement à 1 139 personnes en raison d'un déficit immunitaire secondaire. De ces personnes, près de 10 % étaient atteintes d'un cancer hématologique. Par ailleurs, durant ce même intervalle de temps, environ 77 % des personnes ont reçu des IgIV et 23 % des IgSC.

Outre l'information mentionnée pour les cancers hématologiques, ces éléments contextuels ne sont pas ventilés en fonction des déficits immunitaires secondaires d'intérêt et ne sont donc pas présentés dans les sous-sections suivantes.

Perspectives des parties prenantes

Selon les parties prenantes consultées, les immunoglobulines ne sont pas indiquées dans tous les déficits immunitaires secondaires. Certaines d'entre elles ont précisé que la documentation d'un faible taux d'IgG demeure la clé pour envisager l'usage des immunoglobulines.

Comme pour les déficits immunitaires primaires, les parties prenantes ont mentionné que la version originale de l'outil clinique contenait des indications trop spécifiques et elles ont déploré le fait que l'ensemble des hypogammaglobulinémies ne se trouvent pas dans le volet d'immunologie clinique. En fait, dans la pratique, les cliniciens ont dit aborder les hypogammaglobulinémies secondaires en deux grandes catégories, selon qu'elles sont causées ou non par un cancer hématologique ou son traitement.

Certaines parties prenantes ont précisé qu'un des enjeux avec les déficits immunitaires secondaires c'est que les cliniciens ne pensent pas toujours à envisager un sevrage lorsque le problème en cause est résolu. Ainsi, à leur avis, l'ajout d'information relative à la durée du traitement et aux situations cliniques permettant d'envisager le sevrage ainsi que la localisation de cette information près des conditions d'usage devraient favoriser un meilleur usage des immunoglobulines.

3.8.2.1 Hypogammaglobulinémies secondaires, autres que celles causées par un cancer hématologique ou son traitement

Dans la version originale de l'outil clinique, les IgIV ou les IgSC étaient recommandées en option de traitement chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à :

- un traitement aux anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab, ou à un traitement aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose, ou à un médicament (agents antinéoplasiques, médicaments antiépileptiques, etc.),
- une dystrophie myotonique de Steinert
- un chylothorax, ou à une entéropathie exsudative, ou à une lymphangiectasie intestinale, ou à un lymphœdème, ou à un syndrome néphrotique.

Il en était de même pour l'hypogammaglobulinémie secondaire à la plasmaphérèse qui est comprise dans le volet sur les autres indications.

Les conditions d'usage étaient similaires d'une indication à l'autre et comprenaient un taux d'IgG inférieur à 2 g / l, la présence d'infections graves ou récidivantes et la présence d'une immunosuppression importante.

3.8.2.1.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

3.8.2.1.1.1 Efficacité et innocuité des IgIV

Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux corticostéroïdes

En 2020, une étude non comparative avant-après a été repérée afin d'évaluer l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux corticostéroïdes [Wheeler *et al.*, 1996]. La mise à jour de 2024 n'a pas permis de repérer d'études additionnelles. Les participants étaient des nouveau-nés atteints de dysplasie bronchopulmonaire grave et ils recevaient une antibioprophylaxie. Au cours des 6 premiers mois, 81 % des nouveau-nés avaient un taux d'IgG inférieur à 2,5 g / l. Le taux d'IgG résiduel n'est pas documenté. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler l'énoncé qui suit (Tableau D-17 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

L'incidence des infections de toutes sortes pourrait être réduite chez les nouveau-nés atteints d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux corticostéroïdes qui reçoivent des IgIV comparativement à la situation avant l'amorce du traitement lorsqu'ils recevaient une antibioprophylaxie. **Niveau de preuve : très faible.**

L'étude retenue n'a pas abordé la survenue d'effets indésirables.

Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement au rituximab dans le contexte de maladies auto-immunes

Aucune étude n'a été repérée en 2020 afin d'évaluer l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement au rituximab contre une maladie auto-immune. Toutefois, une étude non comparative avant-après a été repérée en 2024 [Tieu *et al.*, 2021]. Les participants étaient principalement atteints de vasculites associées aux anticorps anticytoplastes des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et de lupus érythémateux systémique. À l'exception de deux personnes, les participants étaient tous en traitement antibioprofylaxique. Avant l'amorce du traitement de substitution, 1 personne avait un taux d'IgG entre 5 et < 7 g / l, 9 entre 3 et < 5 g / l et il était inférieur à 3 g / l pour les 19 autres. Le taux d'IgG résiduel après l'amorce des IgIV n'est pas rapporté. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-18 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

L'incidence d'infections de toutes sortes pourrait être réduite chez les personnes atteintes d'une maladie auto-immune qui ont développé une hypogammaglobulinémie secondaire au traitement par le rituximab et qui reçoivent des IgIV comparativement à la période avant l'amorce du traitement lorsqu'elles recevaient une antibioprofylaxie. **Niveau de preuve : très faible.**

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence d'infections graves chez les personnes atteintes d'une maladie auto-immune qui ont développé une hypogammaglobulinémie secondaire au traitement par le rituximab et qui reçoivent des IgIV comparativement à leur situation avant l'amorce du traitement lorsqu'elles recevaient une antibioprofylaxie. **Niveau de preuve : très faible.**

La survenue d'effets indésirables n'est pas abordée dans le document retenu.

Hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax

En 2020, une étude de cohorte a été repérée pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax [Hoskote *et al.*, 2012]. Aucune autre étude n'a été repérée en 2024. Les participants étaient des enfants atteints d'un chylothorax grave à la suite d'une chirurgie cardiaque. Les taux moyens d'IgG étaient similaires chez les personnes qui avaient reçu les IgIV (2,2 [1,5 – 3,6] g / l) et les personnes qui n'avaient pas reçu le traitement (2,6 [2,0 – 5,1] g / l). Le taux d'IgG résiduel après l'amorce du traitement de substitution n'est pas rapporté. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-19 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

Le risque d'infections de toutes sortes augmenterait, mais il serait non statistiquement significatif chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax qui reçoivent des IgIV comparativement à celles qui n'en reçoivent pas. **Niveau de preuve : très faible.**

Le risque de sepsis serait réduit, mais non statistiquement significatif, chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax qui reçoivent des IgIV comparativement à celles qui n'en reçoivent pas. **Niveau de preuve : très faible.**

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à la survie jusqu'à la sortie de l'hôpital chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un chylothorax qui reçoivent des IgIV comparativement à celles qui n'en reçoivent pas. **Niveau de preuve : très faible.**

La survenue d'effets indésirables n'est pas rapportée dans l'étude retenue.

Hypogammaglobulinémie secondaire à un syndrome néphrotique

Une étude de cohorte a été repérée en 2020 pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un syndrome néphrotique [Ogi *et al.*, 1994]. Aucune autre étude n'a été repérée en 2024 à ce sujet. Les participants étaient des adultes. Le taux d'IgG moyen du groupe qui a reçu des IgIV était de $4,1 \pm 1,6$ g / l, alors qu'il était de $8,3 \pm 2,5$ g / l pour le groupe qui n'en avait pas reçu. Le taux d'IgG résiduel atteint après l'amorce du traitement de substitution était de $6,3 \pm 2,1$ g / l. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-20 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence des infections bactériennes chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un syndrome néphrotique qui reçoivent des IgIV comparativement à celles qui n'en reçoivent pas. **Niveaux de preuve : très faible.**

Il est précisé dans l'étude retenue qu'aucun effet indésirable n'est survenu pour l'ensemble des transfusions [Ogi *et al.*, 1994].

Hypogammaglobulinémie secondaire à une transplantation d'organe solide

La seule étude retenue afin d'évaluer l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à une transplantation d'organe solide a été repérée dans le cadre des travaux de 2024 [Hoang *et al.*, 2022]. Aucune étude n'avait été repérée antérieurement. Les participants étaient des transplantés cardiaques qui avaient une infection au moment de l'admission. Les taux d'IgG étaient de 4,0 à 7,0 g l. Le groupe qui a reçu des IgIV avait un taux d'IgG

significativement inférieur à celui du groupe de personnes qui n'en ont pas reçu. Le taux résiduel d'IgG suite à l'administration d'IgIV a permis de normaliser la valeur. La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (tableau D-21 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence des infections de toutes sortes chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à une transplantation cardiaque qui reçoivent des IgIV comparativement à celles qui n'en reçoivent pas. **Niveau de preuve : faible.**

La survenue d'effets indésirables n'est pas rapportée dans l'étude retenue.

Plasmaphérèse

La recherche systématique de la littérature scientifique pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections dans le contexte de la plasmaphérèse a été menée en 2022. À cette époque, un essai clinique à répartition aléatoire avait été repéré [Moriya *et al.*, 2002]. Toutefois, cette étude n'a pas été retenue pour la mise à jour, puisqu'elle ne répondait plus aux critères de sélection (paramètre inadéquat). Aucune autre étude n'a été repérée par la recherche de littérature de 2024.

Grands brûlés

En 2020, un essai clinique à répartition aléatoire avait été repéré pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections chez les grands brûlés [Hansbrough *et al.*, 1988]. Cependant, cette étude n'a pas été retenue pour la mise à jour, car elle ne répondait pas aux nouveaux critères de sélection (paramètre inadéquat). Par ailleurs, aucune autre étude n'a été repérée par la recherche de littérature de 2024.

3.8.2.1.2 Recommandations tirées des documents retenus

Usage des immunoglobulines

Quatre documents retenus émettent des recommandations générales sur l'usage des immunoglobulines dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie secondaire [NHSE IEWG, 2024; Grigoriadou *et al.*, 2022; Prairie CIGUMFP, 2022; NIGAC, 2018] (Tableau E-8 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]). Il ressort de la synthèse de l'information extraite que :

- le traitement de substitution est recommandé en prophylaxie secondaire chez les personnes qui sont atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à une maladie reconnue pour compromettre le système immunitaire ou un traitement pharmaceutique. Toutefois, le traitement de substitution n'est pas recommandé de routine en prophylaxie primaire, même si la personne présente un faible taux d'IgG;

- les conditions d'usage varient légèrement d'un document à l'autre et impliquent généralement que la cause de l'hypogammaglobulinémie ne peut pas être éliminée ou que son élimination est contraindiquée. Le taux d'IgG, le fardeau d'infections, la qualité de la réponse vaccinale et la réponse à l'antibioprophylaxie sont des éléments qui permettent d'appuyer la décision de recourir aux immunoglobulines. Par ailleurs, le seuil d'IgG principalement employé dans les conditions d'usage est de 4 g / l.

Les documents retenus qui émettent des recommandations d'usage dans des contextes particuliers d'hypogammaglobulinémies corroborent ces constats (hypogammaglobulinémie causée par un traitement immunosuppresseur [NIGAC, 2018], hypogammaglobulinémie causée par un traitement ciblant les lymphocytes B [NHSE IEWG, 2024; Wijetilleka *et al.*, 2019; NIGAC, 2018], hypogammaglobulinémie causée par une perte importante de protéines [Trautmann *et al.*, 2023; Boyer *et al.*, 2021]) (Tableau E-8 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

Durée du traitement et sevrage

Six documents retenus abordent la durée du traitement de substitution et son arrêt dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie secondaire autre que celle causée par un cancer hématologique ou son traitement [Cinetto *et al.*, 2023; Grigoriadou *et al.*, 2022; Prairie CIGUMFP, 2022; Wijetilleka *et al.*, 2019; NIGAC, 2018]. Il ressort que la durée du traitement devrait s'appuyer sur la situation clinique de la condition à l'origine de l'hypogammaglobulinémie. Un essai de sevrage des immunoglobulines devrait être tenté lorsque la cause de l'hypogammaglobulinémie est résolue et qu'il y a une preuve d'un rétablissement immunitaire. Par ailleurs, deux documents recommandent d'envisager le sevrage au moins une fois par année [NIGAC, Wijetilleka *et al.*, 2019; 2018].

3.8.2.1.3 Perspectives des parties prenantes

Les cliniciens se sont dits plus tolérants à des taux d'IgG bas dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie secondaire comparativement à celui d'une hypogammaglobulinémie primaire. Dans leur pratique, ils ont généralement recours à l'antibioprophylaxie et la vaccination en première ligne de traitement chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire qui n'est pas causée par un cancer hématologique ou son traitement. Toutefois, certains d'entre-deux ont mentionné que les personnes qui ont une réponse vaccinale inadéquate et des infections graves pourraient bénéficier d'un traitement de substitution sans passer nécessairement par l'antibioprophylaxie. Par ailleurs, ils ont indiqué qu'ils n'ont pas recours aux immunoglobulines si la personne n'a pas eu d'épisode d'infection grave. Des parties prenantes ont d'ailleurs évoqué le manque de données scientifiques pour appuyer une recommandation relative à l'usage des immunoglobulines en prophylaxie primaire.

Le seuil d'IgG de 4 g / l a semblé correspondre à la pratique. Toutefois certaines personnes ont mentionné que le traitement de substitution pouvait être utile chez certaines personnes lorsque le taux d'IgG se situait entre 4 et 6 g / l.

Selon les parties prenantes, il était préférable de garder l'indication très générale et de ne pas donner d'exemple, d'une part pour ne pas faire croire qu'il y a des données probantes en appui aux contextes cités en exemple, et d'autre part pour ne pas inciter certains cliniciens à donner des immunoglobulines d'emblée dans ces contextes.

RECOMMANDATION – Hypogammaglobulinémies secondaires autres que celles causées par un cancer hématologique ou son traitement

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

Les IgIV sont envisageables en option de traitement prophylactique secondaire chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire qui n'est pas causée par un cancer hématologique ou son traitement et qui présentent les quatre éléments suivants :

- concentration sérique d'IgG < 4 g / l OU au cas par cas si IgG ≥ 4 g/l et < 6 g/l;
- infections graves, inhabituelles ou récidivantes;
- échec de l'antibioprophylaxie administrée durant 6 mois OU effets indésirables graves provoqués par l'antibioprophylaxie OU réponse vaccinale inadéquate;
- impossibilité d'agir sur la cause de l'hypogammaglobulinémie (cause non réversible ou contreindication à sa réversibilité).

Les modalités d'usage sont les suivantes :

- type de traitement : traitement de substitution.
- IgSC : option de traitement équivalente aux IgIV.
- durée du traitement : au cas par cas.
- arrêt du traitement : envisager lorsque la cause de l'hypogammaglobulinémie est résolue et que le tableau clinique est propice.

Les données scientifiques sont insuffisantes pour appuyer une recommandation sur l'usage des IgIV en prophylaxie primaire chez les personnes qui ont une hypogammaglobulinémie secondaire non causée par un cancer hématologique ou son traitement.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.2.2 Hypogammaglobulinémies secondaires causées par un cancer hématologique ou son traitement

Dans la version originale de l'outil clinique du volet immunologie clinique, le traitement de substitution par immunoglobulines était recommandé chez les personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire à une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). Par ailleurs, dans l'outil du volet sur l'hématologie, les immunoglobulines étaient recommandées chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique en présence d'un taux d'IgG inférieur à 4 g / l et d'un antécédent d'infections graves ou récidivantes depuis le diagnostic de la pathologie.

3.8.2.2.1 Données scientifiques

3.8.2.2.1.1 Efficacité et innocuité des IgIV

Traitements anticancéreux divers, autres que par CAR-T et BiTE

En 2020, la recherche de la littérature scientifique a permis de repérer cinq essais cliniques à répartition aléatoire [Molica *et al.*, 1996; Boughton *et al.*, 1995; Musto *et al.*, 1995; Chapel *et al.*, 1991; CGSICLL, 1988], une étude de cohorte [Paxton *et al.*, 2016] et une étude non comparative avant-après [Casulo *et al.*, 2013] pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections dans le contexte d'un cancer hématologique ou de son traitement. Cette dernière étude n'a toutefois pas été retenue pour l'analyse de 2024, puisque les paramètres étudiés étaient couverts dans des études à devis plus fort. Par ailleurs, la mise à jour de 2024 a permis d'ajouter une étude de cohorte [Mallick *et al.*, 2021] et une étude non comparative avant-après [Shields *et al.*, 2023] qui ont évalué un paramètre non couvert par les études repérées.

Une étude a comparé l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections par rapport à la situation avant l'amorce du traitement. Les participants avaient différentes sortes de cancer hématologique. Le taux d'IgG moyen avant l'amorce et le taux d'IgG résiduel ne sont pas rapportés [Shields *et al.*, 2023].

Quatre études ont comparé l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections par rapport à l'absence de traitement. Les participants avaient différentes sortes de cancer hématologique [Mallick *et al.*, 2021; Paxton *et al.*, 2016; Molica *et al.*, 1996; Musto *et al.*, 1995]. Une étude a rapporté des taux d'IgG moyens de $4,0 \pm 1,6$ g / l chez le groupe témoin et de $2,8 \pm 1,6$ g / l chez le groupe traité par IgIV, mais elle n'a pas donné d'information sur le taux d'IgG résiduel atteint [Paxton *et al.*, 2016]. Les autres études n'ont pas rapporté cette information.

Trois études ont comparé l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections par rapport à un placebo. Les participants d'une des études étaient atteints de leucémie lymphoïde chronique [CGSICLL, 1988], et la condition des personnes des deux autres études n'était pas précisée [Boughton *et al.*, 1995; Chapel *et al.*, 1991]. Les taux d'IgG moyens rapportés étaient $3,5 \pm 0,7$ g / l ou $4,8 \pm 2,9$ g / l pour le groupe traité aux IgIV et de $3,7 \pm 0,6$ g / l ou $5,1 \pm 4,1$ g / l pour le groupe placebo [Boughton *et al.*, 1995; CGSICLL,

1988]. Le seul taux d'IgG résiduel rapporté était supérieur à 5 G / l [Boughton *et al.*, 1995].

La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-22 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

Le risque d'être admis à l'hôpital pourrait être réduit chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique qui reçoivent des IgIV comparativement à la situation avant l'amorce du traitement. **Niveaux de preuve : très faible.**

L'incidence des infections de toutes sortes ou graves et des hospitalisations ainsi que la survenue d'épisodes de fièvre pourrait être plus faible chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique qui reçoivent des IgIV comparativement à celles qui ne reçoivent pas d'immunoglobulines. **Niveaux de preuve : très faible.**

L'incidence des infections de toutes sortes serait plus faible chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique qui reçoivent des IgIV comparativement à celles qui reçoivent un placebo. **Niveau de preuve : faible.**

L'incidence des infections graves pourrait être plus faible chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique qui reçoivent des IgIV comparativement à celles qui reçoivent un placebo. **Niveau de preuve : très faible.**

Deux études retenues ont rapporté des effets indésirables [Boughton *et al.*, 1995; CGSICLL, 1988]. Dans l'étude de Boughton et ses collaborateurs [1995], les effets indésirables rencontrés étaient la fièvre, les frissons et la fatigue. Il n'y avait toutefois pas de différence significative dans la survenue d'effets indésirables à la suite du traitement par IgIV comparativement au placebo. Cependant, dans l'étude du CGSICLL [1988], significativement plus d'effets indésirables ont été rapportés à la suite du traitement par IgIV comparativement au placebo. Les effets indésirables rapportés comprenaient la fièvre, les céphalées, la léthargie, la rigidité musculaire, la transpiration, l'hypothermie et l'inflammation autour de la canule.

Traitement anticancéreux par CAR-T ou BiTE

Aucune étude n'avait été repérée en 2020 pour évaluer l'efficacité des IgIV afin de prévenir les infections dans le contexte d'un cancer hématologique traité par CAR-T ou par anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T (BiTE). Toutefois, une étude non comparative avant-après [Lancman *et al.*, 2023] et une étude de cohorte [Wo *et al.*, 2022] ont été repérées en 2024. Dans les deux cas, les personnes incluses avaient été traitées par anticorps BiTE.

Pour la comparaison de l'efficacité des IgIV par rapport à la période avant l'amorce du traitement, les participants étaient atteints du myélome multiple. Le taux d'IgG avant l'amorce du traitement par anticorps BiTE était de 5,1 (4,2 – 7,6) g / l et il était inférieur à 2 g / l trois mois après l'amorce du traitement anticancéreux chez les personnes qui ont répondu au traitement. Le moment de l'amorce du traitement aux IgIV était à la discrétion du clinicien, et le taux résiduel d'IgG après l'amorce des IgIV n'est pas rapporté [Lancman *et al.*, 2023].

Pour la comparaison de l'efficacité des IgIV par rapport à l'absence de traitement, les participants étaient atteints de leucémie lymphoblastique aigüe. Le taux d'IgG moyen avant l'amorce du traitement par anticorps BiTE était de 7,2 (3,2 – 17,8) g / l dans le groupe qui a reçu des IgIV et de 8,4 (4,0 – 12,6) g / l dans le groupe témoin. Les taux d'IgG les plus bas atteints après l'amorce du traitement par anticorps BiTE étaient de 3,4 (2,6 – 10,1) g / l et 3,4 (2,2 – 5,9) g / l, respectivement. Le traitement aux IgIV était administré avant chaque cycle d'anticorps BiTE aux personnes qui avaient une maladie résiduelle mesurable (prophylaxie primaire). Le taux d'IgG résiduel moyen n'est pas précisé. Les taux d'IgG lors du dernier suivi étaient de 5,5 (2,7 – 23,5) g / l et 7,9 (2,2 – 16,8) g / l, respectivement [Wo *et al.*, 2022].

La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-23 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

Le risque de survenue d'une infection de toute sorte ou grave serait réduit, mais non statistiquement significatif, chez les personnes atteintes d'un myélome multiple traitées aux anticorps BiTE qui reçoivent des IgIV comparativement à avant l'amorce du traitement par immunoglobulines
Niveaux de preuve : très faible.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence des infections de toutes sortes et des infections graves chez les personnes atteintes d'une leucémie lymphoblastique aigüe traitées aux anticorps BiTE qui reçoivent des IgIV comparativement à celles qui n'en reçoivent pas. **Niveaux de preuve : très faible.**

Aucune des études retenues n'a rapporté de données sur l'innocuité.

3.8.2.2.1.2 *Efficacité et innocuité des IgSC conventionnelles*

Aucune étude n'a été repérée pour évaluer l'efficacité des IgSC afin de prévenir les infections comparativement à l'absence de traitement dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à son traitement, tant dans les travaux de 2020 que dans ceux de 2024.

Les résultats relatifs à la comparaison d'un traitement par IgSC à celui par IgIV sont présentés à la section [3.7.2.1](#).

3.8.2.2.2 Recommandations tirées des documents retenus

Usage des immunoglobulines

Vingt-cinq documents qui émettent des recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines dans le contexte d'hypogammaglobulinémies secondaires à un cancer hématologique ou à son traitement ont été repérés [BCPBCO, 2024; NCCN, 2024; NHSE IEWG, 2024; Boque *et al.*, 2023; Giralt *et al.*, 2023; Jolles *et al.*, 2023; Mohan *et al.*, 2023; NCCN, 2023a; 2023b; Raje *et al.*, 2023; Robinson et Shull, 2023; ABUS WG, 2022; LeBlanc *et al.*, 2022; Prairie CIGUMFP, 2022; Raje *et al.*, 2022; Jolles *et al.*, 2021; Los-Arcos *et al.*, 2021; Santomasso *et al.*, 2021; Shah *et al.*, 2020; Yakoub-Agha *et al.*, 2020; Girmenia *et al.*, 2019; Kansagra *et al.*, 2019; Mahadeo *et al.*, 2019; Maschmeyer *et al.*, 2019; NIGAC, 2018] (Tableau E-9 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]). Globalement, les constats suivants peuvent être tirés.

- De façon générale, le traitement de substitution des immunoglobulines est recommandé pour prévenir les infections chez les personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à son traitement, y compris les traitements par CAR-T ou anticorps BiTE.
- Le choix d'amorcer ou non le traitement de substitution devrait s'appuyer principalement sur le taux d'IgG et le fardeau associé aux infections. Quelques documents évoquent la réponse vaccinale et l'échec de l'antibioprophylaxie.
- Le seuil d'IgG le plus fréquemment mentionné est 4 g / l.

Par ailleurs, six documents abordent la prophylaxie primaire et ont des positions variables.

- Deux documents, dont un de qualité méthodologique adéquate [NCCN, 2024], précisent que les données sont insuffisantes pour formuler une recommandation tant dans le contexte général des hypogammaglobulinémies secondaires causées par un cancer hématologique ou son traitement [Jolles *et al.*, 2023] que dans le contexte particulier d'un traitement par CAR-T [NCCN, 2024];
- Un document de qualité méthodologique adéquate recommande la prophylaxie primaire seulement chez les personnes qui ont un taux d'IgG inférieur à 4 g / l avant l'administration d'un traitement par CAR-T ou BiTE [NCCN, 2023b];
- Trois documents de qualité méthodologique inadéquate recommandent d'envisager l'usage des immunoglobulines lorsque les personnes reçoivent un traitement par CAR-T ou anticorps BiTE sans restriction [NHSE IEWG, 2024; Mohan *et al.*, 2023; Los-Arcos *et al.*, 2021].

Durée du traitement et sevrage

Treize documents retenus abordent la durée du traitement de substitution ou son arrêt dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à son traitement [BCPBCO, 2024; NCCN, 2024; NHSE IEWG, 2024; Boque *et al.*, 2023; Giralt *et al.*, 2023; Jolles *et al.*, 2023; Mohan *et al.*, 2023; NCCN, 2023a; Raje *et al.*, 2023; Jolles *et al.*, 2021; Los-Arcos *et al.*, 2021; Yakoub-Agha *et al.*, 2020; Mahadeo *et al.*, 2019].

Il ressort de la synthèse de l'information que le traitement de substitution devrait durer aussi longtemps qu'il y a une aplasie des lymphocytes B. La discontinuation du traitement devrait s'appuyer sur la présence d'un fardeau d'infections bas combiné à une preuve de rétablissement de la fonction immune.

3.8.2.2.3 Perspectives des parties prenantes

Les parties prenantes ont mentionné qu'il n'est pas toujours facile dans la pratique de déterminer si l'hypogammaglobulinémie est causée par le cancer hématologique ou par son traitement, d'où l'importance à leur avis de les combiner pour l'indication. Par ailleurs, elles ont discuté de l'émergence incessante de nouveaux traitements anticancéreux. Elles ont trouvé important que le type de traitement ne soit pas précisé dans l'indication afin d'assurer une meilleure pérennité de l'outil clinique.

Des parties prenantes ont souligné que les traitements comme les CAR-T et les BiTE causent une forte diminution des IgG dans la pratique. Il a été ajouté que des guides de pratique clinique recommandent l'emploi d'immunoglobulines en prophylaxie primaire chez les personnes qui reçoivent ces traitements. À cet égard, plusieurs parties prenantes ont partagé leurs craintes relativement à une augmentation excessive du recours aux immunoglobulines avec la libéralisation de l'accès à ces traitements anticancéreux. Dans la pratique, les parties prenantes privilégient l'emploi du traitement de substitution chez les personnes qui ont eu des infections graves ou récidivantes (prophylaxie secondaire). À leur avis, les données sur l'efficacité des immunoglobulines en prophylaxie primaire dans le contexte d'un traitement par CAR-T ou par BiTE sont trop limitées pour appuyer une recommandation sur l'usage des immunoglobulines.

Concernant la condition d'usage, les parties prenantes étaient d'avis qu'un seuil d'IgG de 4 g / l correspondait à la fois à la pratique et aux recommandations issues des guides de bonne pratique clinique. Toutefois, elles ont jugé important qu'il soit possible de prescrire des immunoglobulines aux personnes dont le taux d'IgG se situe entre 4 et 6 g / l à la suite d'une évaluation individuelle. Par ailleurs, l'inclusion du traitement à la condition d'usage a fait l'objet de discussions. Certaines personnes ont mentionné qu'un traitement peut être encore biologiquement actif même lorsqu'il n'est plus en cours et d'autres ont précisé que le traitement de substitution devrait être maintenu jusqu'à la validation de la reconstitution immunologique. Il a été ajouté que la littérature sur la façon de quantifier la reconstitution immunologique n'est pas fiable et que certains biomarqueurs sont en cours d'identification. Pour cette raison, des parties prenantes étaient d'avis qu'il était plus

prudent d'inscrire « reconstitution immunologique » comparativement à « reconstitution des niveaux sériques d'immunoglobulines » dans la condition d'usage.

Bien que toutes les parties prenantes se soient entendues sur le fait que l'usage des immunoglobulines n'est généralement pas à long terme dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à son traitement, elles n'étaient pas en faveur de préciser une durée de traitement étant donné que la vitesse à laquelle la reconstitution immunologique s'effectue est propre à chaque personne. D'ailleurs, il a été précisé que certaines personnes ne parvenaient jamais à cette reconstitution.

Des parties prenantes ont indiqué que la « reconstitution immunologique » est principalement associée à l'hypogammaglobulinémie post-traitement. Comme différents cancers hématologiques peuvent provoquer des hypogammaglobulinémies, elles étaient d'avis que la rémission est aussi un facteur déterminant pour la durée du traitement et son arrêt. Dans leur pratique, elles ont dit observer des rémissions sans reconstitution immunologique et, à l'inverse, des reconstitutions immunologiques sans rémission. Lorsqu'elles sont en mesure de déterminer que l'hypogammaglobulinémie est causée par le cancer, certaines parties prenantes ont dit se fier à la rémission pour déterminer la durée du traitement de substitution.

RECOMMANDATION – Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à son traitement

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

Les IgIV sont recommandées pour prévenir les infections chez les personnes qui ont une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à son traitement en prophylaxie secondaire lorsque ces trois éléments sont présents :

- concentration sérique d'IgG < 4 g / l OU au cas par cas si IgG ≥ 4 g/l et < 6 g/l;
- traitement contre le cancer biologiquement actif OU reconstitution immunitaire inachevée;
- infections graves, inhabituelles ou récidivantes.

Les modalités d'usage sont les suivantes :

- type de traitement : traitement de substitution.
- IgSC : option de traitement équivalente aux IgIV.
- durée du traitement : jusqu'à la rémission OU la reconstitution immunitaire selon la situation clinique.
- arrêt du traitement : envisager après validation de la rémission OU de la reconstitution immunitaire selon la situation clinique.

Les données scientifiques sont insuffisantes pour appuyer une recommandation sur l'usage des IgIV en prophylaxie primaire chez les personnes qui ont une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à son traitement.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.2.3 Immaturité du système immunitaire chez le nouveau-né prématuré

3.8.2.3.1 Prévention des infections

Dans la version originale de l'outil clinique, les IgIV et les IgSC n'étaient pas recommandées pour prévenir les infections chez les nouveau-nés prématurés qui ont un système immunitaire immature.

3.8.2.3.1.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

Efficacité et innocuité des IgIV

Dix-huit études repérées en 2020 ont été retenues afin d'évaluer l'efficacité des IgIV pour prévenir les infections chez des nouveau-nés prématurés [Sandberg *et al.*, 2000; Chou et Yau, 1998; Tanzer *et al.*, 1997; Atici *et al.*, 1996; Fanaroff *et al.*, 1994; Weisman *et al.*, 1994; van Overmeire *et al.*, 1993; Baker *et al.*, 1992; Kanakoudi-Tsakalidou *et al.*, 1991; Kinney *et al.*, 1991; Magny *et al.*, 1991; Rattrisawadi *et al.*, 1991; Bussel, 1990; Clapp *et al.*, 1989; Didato *et al.*, 1989; Stabile *et al.*, 1988; Chirico *et al.*, 1987; Haque *et al.*, 1986]. Aucune étude n'a été repérée en 2024.

Neuf essais cliniques à répartition aléatoire ont comparé l'efficacité des IgIV à celle d'un placebo [Sandberg *et al.*, 2000; Chou et Yau, 1998; Fanaroff *et al.*, 1994; Weisman *et al.*, 1994; Baker *et al.*, 1992; Kinney *et al.*, 1991; Magny *et al.*, 1991; Bussel, 1990; Clapp *et al.*, 1989]. Les taux d'IgG moyens étaient majoritairement inférieurs à 5 g / l et ils étaient généralement similaires entre les nouveau-nés qui avaient reçu les IgIV et ceux qui avaient reçu le placebo. Les taux d'IgG résiduels atteints variaient d'une étude à l'autre, et ils étaient majoritairement supérieurs à 7 g / l.

Sept essais cliniques à répartition aléatoire [Atici *et al.*, 1996; van Overmeire *et al.*, 1993; Rattrisawadi *et al.*, 1991; Didato *et al.*, 1989; Stabile *et al.*, 1988; Chirico *et al.*, 1987; Haque *et al.*, 1986] et deux à répartition non aléatoire [Tanzer *et al.*, 1997; Kanakoudi-Tsakalidou *et al.*, 1991] ont comparé l'efficacité des IgIV à l'absence de traitement par immunoglobulines. Les taux d'IgG moyens étaient majoritairement entre 3 g / l et 8 g / l et ils étaient généralement similaires entre les nouveau-nés qui avaient reçu les IgIV et ceux qui n'en avaient pas reçu. Les taux d'IgG résiduels atteints variaient d'une étude à l'autre, et ils étaient majoritairement supérieurs à 8 g / l.

La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-24 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

Les risques de survenue d'infections de toutes sortes et d'entérocolites seraient réduits, mais non statistiquement significatifs, chez les nouveau-nés prématurés qui reçoivent des IgIV pour prévenir des infections comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. **Niveau de preuve : faible**

La probabilité de survenue d'un sepsis pourrait être plus faible, mais non statistiquement significative, chez les nouveau-nés prématurés qui reçoivent des IgIV pour prévenir des infections comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. **Niveau de preuve : très faible**

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au nombre de jours d'antibiothérapie et la durée d'hospitalisation chez les nouveau-nés prématurés qui reçoivent des IgIV pour prévenir des infections comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. **Niveaux de preuve : très faible**

Le risque de mortalité serait réduit, mais non statistiquement significatif, chez les nouveau-nés prématurés qui reçoivent des IgIV pour prévenir des infections comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. **Niveau de preuve : très faible**

L'incidence des infections de toutes sortes pourrait être plus faible chez les nouveau-nés prématurés qui reçoivent des IgIV pour prévenir des infections comparativement à ceux qui n'en reçoivent pas. **Niveau de preuve : très faible**

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence des infections (graves, des voies respiratoires, des voies urinaires, sepsis, entérocolites nécrosantes), des hospitalisations et de la mortalité chez les nouveau-nés prématurés qui reçoivent des IgIV pour prévenir des infections comparativement à ceux qui n'en reçoivent pas. **Niveau de preuve : très faible**

Parmi les documents qui ont comparé les IgIV à un placebo, cinq ont rapporté des effets indésirables [Fonaroff *et al.*, 1994; Weisman *et al.*, 1994; Baker *et al.*, 1992; Kinney *et al.*, 1991; Clapp *et al.*, 1989]. Seule une étude présente une analyse statistique et rapporte l'absence de différence significative relativement à la survenue de douze effets indésirables [Kinney *et al.*, 1991]. Les effets indésirables rapportés dans les études comprenaient notamment des variations de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de la température.

Parmi les documents qui ont comparé les IgIV à l'absence de traitement par immunoglobulines, six ont rapporté qu'aucun effet indésirable n'était survenu [Tanzer *et al.*, 1997; Atici *et al.*, 1996; Kanakoudi-Tsakalidou *et al.*, 1991; Didato *et al.*, 1989; Stabile *et al.*, 1988; Chirico *et al.*, 1987] et un a rapporté la survenue d'un effet indésirable (hypotension) [van Overmeire *et al.*, 1993].

3.8.2.3.2 Recommandations tirées des documents retenus

Aucun document n'a été repéré.

3.8.2.3.3 Perspectives des parties prenantes

En 2020, des néonatalogistes consultés avaient mentionné qu'ils n'avaient pas recours aux IgIV pour prévenir les infections chez les nouveau-nés prématurés. Ils avaient

précisé qu'ils restreignent les interventions au minimum lorsqu'ils prodiguaient des soins aux nouveau-nés prématurés et qu'ils les mettaient le moins possible en contact avec des produits sanguins.

Dans le cadre de la mise à jour, les parties prenantes étaient toutes d'avis que les IgIV et les IgSC ne devraient pas être administrées pour prévenir les infections chez les nouveau-nés prématurés.

RECOMMANDATION – Immaturité du système immunitaire chez le nouveau-né prématuré dans un contexte de prévention des infections

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée.

Les IgIV et les IgSC ne sont pas recommandées pour prévenir les infections chez le nouveau-né prématuré.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.2.3.4 Traitement des infections

Dans la version originale de l'outil clinique, les immunoglobulines étaient recommandées en option de traitement d'infections chez les nouveau-nés prématurés qui présentent une infection grave, qui menace le pronostic vital malgré un traitement optimal aux soins intensifs.

3.8.2.3.4.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

Efficacité et innocuité des IgIV

En 2020, trois essais cliniques ont été repérés afin d'évaluer l'efficacité des IgIV pour traiter les infections chez le nouveau-né prématuré, dont deux à répartition aléatoire [ICG, 2011; Ahmed S. S., 2006] et un non [Sidiropoulos *et al.*, 1986]. Par ailleurs, les travaux de 2024 ont permis de repérer un essai clinique à répartition aléatoire additionnel [Bancalari *et al.*, 2020].

Un document a comparé l'efficacité des IgIV à celle d'un placebo chez des nouveau-nés atteints de sepsis traités aux antibiotiques et n'a pas rapporté d'information relative aux taux d'IgG [ICG, 2011].

Trois documents ont comparé l'efficacité des IgIV à l'absence de traitement par immunoglobulines chez des nouveau-nés atteints de sepsis traités aux antibiotiques [Bancalari *et al.*, 2020; Ahmed S. S., 2006; Sidiropoulos *et al.*, 1986]. Les taux d'IgG moyens rapportés étaient généralement inférieurs à 7 g / l dans les groupes traités aux IgIV et ils n'étaient pas rapportés pour les groupes témoins. Les taux d'IgG résiduels atteints n'étaient pas disponibles non plus.

La synthèse de l'ensemble de la preuve a permis de formuler les énoncés qui suivent (Tableau D-25 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à la durée de l'hospitalisation des nouveau-nés prématurés atteints de sepsis traités aux antibiotiques qui reçoivent des IgIV comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. **Niveau de preuve : modéré**

Le risque de décès avant l'âge de deux ans serait plus grand, mais non statistiquement significatif, chez les nouveau-nés prématurés atteints de sepsis traités aux antibiotiques qui reçoivent des IgIV comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. **Niveau de preuve : modéré**

La durée de l'hospitalisation et l'incidence des décès pourraient être plus petites chez les nouveau-nés prématurés atteints de sepsis traités aux antibiotiques qui reçoivent des IgIV comparativement à ceux qui n'en reçoivent pas. **Niveaux de preuve : très faible**

Un seul document retenu a rapporté des données sur l'innocuité. Les effets indésirables rapportés étaient d'intensité grave et aucune analyse statistique n'était disponible pour comparer leur survenue en fonction du traitement administré. Pour le groupe traité aux IgIV, les effets indésirables graves les plus fréquents étaient l'hypotension et la faible saturation ainsi que l'hémorragie pulmonaire, alors que pour le groupe traité au placebo le seul effet indésirable grave survenu plus d'une fois était l'entérocolite nécrosante.

3.8.2.3.4.2 *Recommandations tirées des documents retenus*

Aucun document n'a été repéré.

3.8.2.3.4.3 *Perspectives des parties prenantes*

Dans les travaux de 2020, des néonatalogistes avaient indiqué que des antibiotiques sont couramment administrés pour traiter les infections chez les nouveau-nés prématurés et qu'il était extrêmement rare que des cliniciens aient recours aux IgIV. Certains avaient précisé qu'aucun avantage clair des IgIV dans ce contexte n'avait encore été établi. Par ailleurs, il avait été mentionné que le diagnostic de sepsis était difficile à établir chez un nouveau-né prématuré étant donné le peu de volume sanguin disponible.

Dans le cadre de la mise à jour, les parties prenantes étaient d'avis que les données sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation des immunoglobulines dans le contexte du traitement d'une infection survenant chez un nouveau-né prématuré.

RECOMMANDATION – Immaturité du système immunitaire chez le nouveau-né prématuré dans un contexte de traitement des infections

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée.

Les données sont insuffisantes pour appuyer une recommandation sur l'usage des IgIV et des IgSC pour traiter une infection chez le nouveau-né prématuré dont le système immunitaire est immature.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.2.4 Lymphohistiocytose hémophagocytaire / syndrome d'activation macrophagique

Cette indication clinique n'était pas présente dans la version originale de l'outil clinique. Elle est abordée dans le présent rapport, puisque des documents la concernant ont été repérés lors de la mise à jour.

3.8.2.4.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

Aucun document n'a été repéré.

3.8.2.4.2 Recommandations tirées des documents retenus

Cinq documents retenus abordent l'usage des immunoglobulines dans le contexte de la lymphohistiocytose hémophagocytaire / syndrome d'activation macrophagique [Shakoory *et al.*, 2023; Hines *et al.*, 2022; Prairie CIGUMFP, 2022; Halyabar *et al.*, 2019; La Rosee *et al.*, 2019] (Tableau E-10 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]).

Il ressort de la synthèse de l'information que les immunoglobulines seraient une option de traitement grâce à leur pouvoir immunomodulateur, particulièrement chez les personnes dont la condition est modérée ou si elle progresse rapidement.

3.8.2.4.3 Perspectives des parties prenantes

Selon certaines parties prenantes consultées, la lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire / syndrome d'activation macrophagique est une indication à cheval entre l'hématologie et l'immunologie clinique. Toutefois, toutes étaient d'accord pour la conserver dans le présent volet.

Alors que des cliniciens ont souligné que les données scientifiques se résument à quelques rapports de cas, d'autres ont dit qu'il leur était arrivé de recourir aux immunoglobulines en présence d'une forme grave de lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire / syndrome d'activation macrophagique. Ils se sont entendus sur le fait que les immunoglobulines devaient apparaître dans la catégorie « IgIV envisageables en option de traitement » étant donné qu'elles sont recommandées dans différents guides de pratique clinique et qu'elles peuvent parfois aider à sauver des vies. Par ailleurs, certains ont souligné que les IgSC ne sont pas équivalentes aux IgIV dans ce contexte.

RECOMMANDATION – Lymphohistiocytose hémophagocytaire / syndrome d'activation macrophagique

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

Les IgIV sont envisageables en option de traitement chez les personnes qui ont une lymphohistiocytose hémophagocytaire / syndrome d'activation macrophagique :

- en présence d'une instabilité de l'état clinique ou de sa détérioration malgré un traitement optimal de la cause.

Les modalités d'usage sont les suivantes :

- type de traitement : traitement d'immunomodulation.
- IgSC : ne pas considérer.
- durée du traitement : un cycle de traitement.
- arrêt du traitement : sans objet.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

3.8.2.5 Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

Cette indication clinique n'était pas présente dans la version originale de l'outil clinique. Elle est abordée dans le présent rapport, puisque des documents qui la concernent ont été repérés lors de la mise à jour.

3.8.2.5.1 Données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité

Aucun document repéré.

3.8.2.5.2 Recommandations tirées des documents retenus

Deux documents retenus émettent des recommandations relatives à la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [Bruggen *et al.*, 2024; Cabañas *et al.*, 2020] (Tableau E-11 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]). Dans les deux cas, l'usage des IgIV est recommandé en option de traitement grâce à leur pouvoir immunomodulateur, particulièrement chez les personnes atteintes d'une forme grave. La condition d'amorce n'est pas précisée, mais l'échec ou la contreindication d'un traitement aux corticostéroïdes sont évoqués.

3.8.2.5.3 Perspectives des parties prenantes

Des parties prenantes ont mentionné qu'il n'y a que quelques rapports de cas disponibles dans la littérature relativement à l'usage d'immunoglobulines dans le contexte d'une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques. Par ailleurs, certaines d'entre elles ont souligné que les deux éléments les plus importants dans le contexte de la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques sont l'arrêt de l'agent impliqué et le traitement aux corticostéroïdes. Il a été ajouté que les

immunoglobulines peuvent être utiles lorsqu'il y a une composante de lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire / syndrome d'activation macrophagique, mais qu'elles ne remplacent pas les corticostéroïdes.

RECOMMANDATION – Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée.

Les données sont insuffisantes pour appuyer une recommandation sur l'usage des IgIV et des IgSC dans le contexte d'une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

FORCES ET LIMITES

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend une recherche systématique de la littérature scientifique ou grise, une évaluation critique des documents pertinents par deux professionnels scientifiques ainsi qu'une consultation des parties prenantes qui prescrivent des immunoglobulines ou qui ont une expertise en médecine transfusionnelle. L'appréciation des différentes sources de données, en compensant les biais inhérents à chacune d'elles, a permis l'élaboration de recommandations dont la fiabilité est ainsi accrue.

Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir des éléments contextuels ou les perspectives cliniques nécessaires aux travaux était constitué d'immunologues et d'hématologues. La validation de l'outil et du rapport par des lecteurs externes a permis de vérifier en amont de la publication leur clarté et leur utilité, et d'identifier des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité relativement aux recommandations incluses.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, certaines limites doivent toutefois être mentionnées. D'abord, la principale limite des travaux est la faiblesse du niveau de preuve scientifique. Celle-ci s'explique principalement par la présence de biais méthodologiques importants et par l'inclusion de petits groupes de participants qui réduisent la précision. Ensuite, les données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité des immunoglobulines étaient absentes pour certaines indications. En absence de données scientifiques de bonne qualité, les documents avec recommandations et la perspective des cliniciens ont constitué une source de données qui a eu un poids important dans l'élaboration des recommandations.

RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX ET FUTURES DIRECTIONS

La mise à jour de l'outil clinique sur l'usage des immunoglobulines en immunologie clinique avait pour objectif de revoir la présentation des indications et d'actualiser les recommandations d'usage incluses dans la première version du document et, si pertinent, d'en formuler de nouvelles. La révision des conditions d'usage a permis de préciser les contextes cliniques pour lesquels l'administration d'immunoglobulines serait la plus pertinente. Les modalités d'usage des immunoglobulines ont également été revues. En plus d'inclure l'usage des IgSC conventionnelles et des IgSC facilitées, l'outil précise la durée des traitements et les situations cliniques qui permettent d'envisager un sevrage. Ainsi, l'outil clinique devrait permettre de soutenir la prescription encore plus judicieuse des immunoglobulines en immunologie clinique.

L'actualisation de l'information et des recommandations de l'outil clinique permettra également de soutenir le MSSS advenant une mise à jour de son formulaire normalisé utilisé pour demander des immunoglobulines non spécifiques en immunologie clinique.

Afin d'optimiser davantage l'utilisation des immunoglobulines en immunologie clinique, des parties prenantes consultées ont souligné que des recommandations plus précises sur le sevrage des immunoglobulines pourraient être formulées. L'optimisation d'un protocole de sevrage pourrait potentiellement permettre de réduire la quantité d'immunoglobulines administrée et ainsi réduire les coûts associés à l'utilisation de cette ressource. Pour ce faire, une analyse de l'information plus approfondie sur les protocoles de sevrage existants devrait être faite, ce qui ne faisait pas partie du présent mandat.

Une autre avenue qui pourrait être explorée pour optimiser l'usage des immunoglobulines en immunologie clinique serait d'élaborer des outils cliniques pour soutenir le diagnostic de certains déficits immunitaires fréquemment observés (p. ex. déficit immunitaire commun variable). L'élaboration d'une définition de l'hypogammaglobulinémie pourrait aussi avoir un impact étant donné qu'il y a certaines divergences dans le réseau relativement au seuil d'IgG à partir duquel le taux d'IgG est considéré comme anormal.

Par ailleurs, quelques études canadiennes ont démontré que les coûts associés à l'administration des IgSC sont inférieurs à ceux des IgIV, notamment en raison d'un moindre besoin en ressources techniques et en personnel infirmier [Abadeh *et al.*, 2023; Ritchie *et al.*, 2022; Labrie, 2019]. De plus, comme détaillé dans les présents travaux, les IgSC ont une efficacité similaire à celle des IgIV dans le contexte des déficits immunitaires et elles sont généralement préférées par les usagers. Ainsi, l'incitation à amorcer une discussion partagée entre le clinicien et la personne malade relativement au choix de la modalité d'administration des immunoglobulines pourrait accroître l'usage des IgSC et contribuer à une réduction des coûts associés à l'usage des immunoglobulines. Alors que l'outil clinique élaboré met l'accent sur l'équivalence des IgSC et des IgIV pour le traitement de substitution, il pourrait s'avérer pertinent d'outiller les cliniciens

concernant les avantages et inconvénients des modalités d'administration pour soutenir leur discussion avec la personne atteinte. De plus, un outil sur la façon de procéder à la transition d'un mode de transmission à l'autre pourrait aider les cliniciens.

MISE EN ŒUVRE ET ÉVALUATION DE L'IMPACT

Les changements de pratique qui pourraient découler des travaux dépendront de la diffusion de l'outil clinique associé à ce rapport et de l'appropriation de l'information clinique et des recommandations par les professionnels de la santé concernés. Différentes avenues ont été suggérées par les parties prenantes pour favoriser l'implantation des recommandations dans la pratique, dont :

- la diffusion de l'outil par le biais de communiqués transmis par les autorités concernées des établissements, les ordres et associations professionnels ou les portails internes utilisés par les professionnels de la santé concernés;
- l'incitation des professionnels de la santé concernés à prendre connaissance de l'outil par les instances d'accréditation de la formation continue;
- l'arrimage des formulaires normalisés pour les demandes d'IgIV avec le contenu de l'outil clinique et la création d'un formulaire normalisé pour les demandes d'IgSC.

Alors que la mise en place d'un système plus coercitif qui permettrait d'encadrer davantage les ordonnances d'immunoglobulines et leur administration à long terme sans preuve d'efficacité et sans tentative de sevrage est parfois évoquée, le manque d'effectif dans les banques de sang la rend impossible dans un avenir proche.

Par ailleurs, l'évaluation de l'impact des recommandations et des livrables du présent projet est tributaire de la qualité des données entrées dans Trace Line®. Bien que la mise à disposition de formulaires normalisés au cours des dernières années ait contribué à optimiser la saisie des données, il demeure certains enjeux, notamment en lien avec la précision des indications et la quantité de données manquantes pour pouvoir brosser un portrait plus juste de l'usage des immunoglobulines. À cet effet, la standardisation des diagnostics et l'établissement d'un système d'ordonnance électronique des immunoglobulines interfacé directement avec Trace Line® pourraient être envisagés. Pour pouvoir faire une évaluation de l'impact de l'application des recommandations de l'outil clinique, l'information minimale suivante devrait être saisie : le diagnostic, l'indication (avec en particulier la précision sur le traitement initial ou d'entretien), la dose, le poids de la personne, la fréquence et la durée du traitement. Parallèlement à cette mesure, la poursuite de la sensibilisation des professionnels de la santé concernés à propos de ces enjeux demeure essentielle à l'obtention de données de qualité.

PROCHAINE MISE À JOUR

La pertinence de remettre à jour l'outil clinique sera évaluée quatre ans après la date de sa publication. Une mise à jour pourrait être amorcée advenant la publication de données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques ou des besoins du réseau de la santé et des services sociaux qui mèneraient :

- au changement ou au retrait de recommandations incluses dans l'outil clinique;
- à l'inclusion de nouvelles modalités d'usage ou de formules particulières d'immunoglobulines.

RÉFÉRENCES

- Abadeh A, Shehadeh S, Betschel S, Wasserman S, Cameron DW, Cowan J. Clinical outcomes of immunoglobulin treatment for patients with secondary antibody deficiency: Data from the Ontario immunoglobulin treatment case registry. *PLoS ONE* 2023;18(11):e0294408.
- Aghamohammadi A, Moazzami K, Rezaei N, Karimi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. ENT manifestations in Iranian patients with primary antibody deficiencies. *J Laryngol Otol* 2008;122(4):409-13.
- Aghamohammadi A, Moin M, Farhodi A, Rezaei N, Pourpak Z, Movahedi M, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;40(2):113-8.
- Ahmed S. S. CM, Hoque M.M., Begum D., Ahmed A. Role of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) as an Adjuvant in the Treatment of Neonatal Sepsis in Preterm Babies. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons* 2006;24
- Atici A, Satar M, Karabay A, Yilmaz M. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of nosocomial sepsis. *Indian J Pediatr* 1996;63(4):517-21.
- Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004;4(1):38.
- Atlantic Blood Utilization Strategy Working Group (ABUS WG). Atlantic Clinical Indications and Criteria for Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin (IVIG/SCIG). Halifax, NS : ABUS; 2022.
- Baker CJ, Melish ME, Hall RT, Casto DT, Vasan U, Givner LB. Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. The Multicenter Group for the Study of Immune Globulin in Neonates. *N Engl J Med* 1992;327(4):213-9.
- Bancalari A, Munoz T, Martinez P. Prolonged intravenous immunoglobulin treatment in very low birth weight infants with late onset sepsis. *J Neonatal Perinatal Med* 2020;13(3):381-6.
- Baris S, Ercan H, Cagan HH, Ozen A, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Bahceciler NN. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(7):514-21.
- Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kilic S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). *Turk J Pediatr* 2005;47(3):239-46.

- Bernatowska E, Madalinski K, Janowicz W. Results of a prospective controlled two-dose crossover study with intravenous immunoglobulin and comparison (retrospective) with plasma treatment. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1987;43(2):153-62.
- Bezrodnik L, Gomez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Diaz Ballve D, Seminario G, et al. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: a multicenter study in Argentina. *J Clin Immunol* 2013;33(7):1216-22.
- Boque C, Sanchez-Ramon S, Cordoba R, Moreno C, Cabezudo E. Current Approach in the Management of Secondary Immunodeficiency in Patients with Hematological Malignancies: Spanish Expert Consensus Recommendations. *J* 2023;12(19):04.
- Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995;17(1):75-80.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018;38(1):129-43.
- Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenbauer D, Hölttä T, Bérody S, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(4):277-89.
- British Columbia Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Intravenous Immune Globulin (IVIg) Utilization Management Program Recommendations. Ver. 5.0 éd. British Columbia : BCPBCO; 2019.
- British Columbia Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Secondary immunodeficiency - Indications for Ig use. Acquired Hypogammaglobulinemia Secondary to Hematological Malignancies, or Post-hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). British Columbia : BCPBCO; 2024. 2024-01-08.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010a;182(18):E839-42.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ* 2010b;182(10):1045-52.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ* 2010c;182(10):E472-8.

- Bruggen MC, Walsh S, Ameri MM, Anasiewicz N, Maverakis E, French LE, et al. Management of Adult Patients with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Delphi-Based International Consensus. *JAMA Dermatology* 2024;160(1):37-44.
- Bryan BA, Battersby A, Shillitoe BM, Barge D, Bourne H, Flood T, et al. Respiratory Health and Related Quality of Life in Patients with Congenital Agammaglobulinemia in the Northern Region of the UK. *J Clin Immunol* 2016;36(5):472-9.
- Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(6):1001-4.
- Bussel JB. Intravenous gammaglobulin in the prophylaxis of late sepsis in very-low-birth-weight infants: preliminary results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 4:S457-61; discussion S61-2.
- Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30(4):229-53.
- Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(2):106-11.
- Chapel H, Griffiths H, Brennan V, Bunch C, Lea J, Lee M. Hypogammaglobulinaemia in low grade B cell tumours; significance and therapy. *Immunological Investigations* 1991;20(2):187-91.
- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000;20(2):94-100.
- Chirico G, Rondini G, Plebani A, Chiara A, Massa M, Ugazio AG. Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates. *J Pediatr* 1987;110(3):437-42.
- Chou YH et Yau KI. The use of prophylactic intravenous immunoglobulin therapy in very low birthweight infants. *Changeng Yi Xue Za Zhi* 1998;21(4):371-6.
- Cinetto F, Francisco IE, Fenchel K, Scarpa R, Montefusco V, Pluta A, Wolf HM. Use of immunoglobulin replacement therapy in patients with secondary antibody deficiency in daily practice: a European expert Q&A-based review. *Expert Rev Hematol* 2023;16(4):237-43.
- Cinetto F, Neri R, Vianello F, Visentin A, Barila G, Gianese S, et al. Subcutaneous immunoglobulins replacement therapy in secondary antibody deficiencies: Real life evidence as compared to primary antibody deficiencies. *PLoS ONE* 2021;16(3):e0247717.

- Clapp DW, Kliegman RM, Baley JE, Shenker N, Kyllonen K, Fanaroff AA, Berger M. Use of intravenously administered immune globulin to prevent nosocomial sepsis in low birth weight infants: report of a pilot study. *J Pediatr* 1989;115(6):973-8.
- Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia (CGSICLL), Gale RP, Chapel HM, Bunch C, Rai KR, Foon K, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *New England Journal of Medicine* 1988;319(14):902-7.
- Cordero E, Goycochea-Valdivia W, Mendez-Echevarria A, Allende LM, Alsina L, Bravo Garcia-Morato M, et al. Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(10):3342-7.
- CSL Behring Canada Inc. Monographie de produit - Privigen® - Immunoglobuline intraveineuse (humaine) - Solution pour perfusion à 10 %. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2022. 14 octobre 2022.
- CSL Behring Canada Inc. Monographie de produit - Hizentra® - Immunoglobuline sous-cutanée (humaine). Ottawa, ON : CSL Behring Canada Inc.; 2023. 14 février 2023.
- Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boule A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101(4):435-9.
- de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4(6):745-53.
- Didato MA, Gioeli R, Priolisi A. The use of intravenous gamma-globulin for prevention of sepsis in pre-term infants. A controlled clinical trial. *Helv Paediatr Acta* 1989;43(4):283-94.
- Dorna MB, Santos CJ, Castro AP, Oliveira LA, Suzuki L, Ferme AL, et al. Primary hypogammaglobulinemia: The impact of early diagnosis in lung complications. *Rev Assoc Med Bras* 2016;62(6):530-6.
- Duse M, Iacobini M, Leonardi L, Smacchia P, Antonetti L, Giancane G. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(1):349-53.
- Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bauer CB, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1994;330(16):1107-13.
- Fasth A et Nystrom J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr* 2007;96(10):1474-8.

- Favre O, Leimgruber A, Nicole A, Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency. *Allergy* 2005;60(3):385-90.
- Genel F et Kutukculer N. Prospective, randomized comparison of OM-85 BV and a prophylactic antibiotic in children with recurrent infections and immunoglobulin A and/or G subclass deficiency. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003;64(8):600-15.
- Giralt S, Jolles S, Kerre T, Lazarus HM, Mustafa SS, Papanicolaou GA, et al. Recommendations for Management of Secondary Antibody Deficiency in Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2023;23(10):719-32.
- Girmeria C, Cavo M, Offidani M, Scaglione F, Corso A, Di Raimondo F, et al. Management of infectious complications in multiple myeloma patients: Expert panel consensus-based recommendations. *Blood Rev* 2019;34:84-94.
- Gouilleux-Gruart V, Chapel H, Chevret S, Lucas M, Malphettes M, Fieschi C, et al. Efficiency of immunoglobulin G replacement therapy in common variable immunodeficiency: correlations with clinical phenotype and polymorphism of the neonatal Fc receptor. *Clin Exp Immunol* 2013;171(2):186-94.
- Grifols Canada Ltée. Monographie - Xembify^{MC} - Immunoglobuline humaine sous-cutanée. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2019. 10 décembre 2019.
- Grifols Therapeutics Inc. Monographie de produit - GAMUNEX® - Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. 2016. 26 janvier 2016.
- Grifols Therapeutics Inc. Monographie de produit - IGIVnex® - Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. 2017. 12 juillet 2017.
- Grigoriadou S, Clubbe R, Garcez T, Huissoon A, Grosse-Kreul D, Jolles S, et al. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol* 2022;210(1):1-13.
- Gur-Cetinkaya P, Cagdas-Ayvaz DN, Oksuz AB, Ertoy A, Hayran U, Ozkan F, et al. Advantage of the subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in primary immunodeficient patients with or without secondary protein loss. *Turk J Pediatr* 2018;60(3):270-6.
- Hajjar J, Nguyen AL, Constantine G, Kutac C, Syed MN, Orange JS, Sullivan KE. Prophylactic Antibiotics Versus Immunoglobulin Replacement in Specific Antibody Deficiency. *J Clin Immunol* 2020;40(1):158-64.
- Halyabar O, Chang MH, Schoettler ML, Schwartz MA, Baris EH, Benson LA, et al. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *Pediatr* 2019;17(1):7.

- Hanitsch L, Baumann U, Boztug K, Burkhard-Meier U, Fasshauer M, Habermehl P, et al. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. *Eur J Immunol* 2020;50(10):1432-46.
- Hansbrough JF, Miller LM, Field TO, Jr., Gadd MA. High dose intravenous immunoglobulin therapy in burn patients: pharmacokinetics and effects on microbial opsonization and phagocytosis. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(5 Suppl):S49-56.
- Haque KN, Zaidi MH, Haque SK, Bahakim H, el-Hazmi M, el-Swailam M. Intravenous immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm and low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(6):622-5.
- Haute autorité de santé (HAS). Les déficits immunitaires héréditaires. Protocole national de diagnostic et de soins. France : HAS; 2022.
- Héma-Québec. Rapport annuel 2022-2023. Québec, QC : Héma-Québec; 2023.
- Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, Hays JA, Horne A, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Crit Care Med* 2022;50(5):860-72.
- Hoang J, Krisl J, Moaddab M, Nguyen DT, Graviss EA, Hussain I, et al. Intravenous immunoglobulin in heart transplant recipients with mild to moderate hypogammaglobulinemia and infection. *Clin Transplant* 2022;36(4):e14571.
- Hoskote AU, Ramaiah RN, Cale CM, Hartley JC, Brown KL. Role of immunoglobulin supplementation for secondary immunodeficiency associated with chylothorax after pediatric cardiothoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(5):535-41.
- Inis Collaborative Group (ICG), Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszczak E, Darlow B, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011;365(13):1201-11.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées – usage en immunologie clinique. Annexes complémentaires. Québec, QC : INESSS; 2025a.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées – usage en neurologie. Mise à jour. INESSS; 2025b.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2017-2018. Rapport de surveillance. Québec, QC : INSPQ; 2020a. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2644>.

- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2018-2019. Rapport de surveillance. Québec, QC : INSPQ; 2020b. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2692>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les revues narratives : fondements scientifiques pour soutenir l'établissement de repères institutionnels. Québec : INSPQ; 2021a.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2019-2020. Rapport de surveillance. Québec, QC : INSPQ; 2021b. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2823>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2020-2021. Rapport de surveillance. Québec, QC : INSPQ; 2023a. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3408>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Surveillance des erreurs et réactions transfusionnelles au Québec 2020 - Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2023b.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2021-2022. Rapport de surveillance. Québec, QC : INSPQ; 2024. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3408>.
- Johnston A, Kelly SE, Hsieh SC, Skidmore B, Wells GA. Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. *J Clin Epidemiol* 2019;108:64-76.
- Jolles S, Giralt S, Kerre T, Lazarus HM, Mustafa SS, Papanicolaou GA, et al. Secondary antibody deficiency in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: Recommendations from an international expert panel. *Blood Rev* 2023;58(no pagination)
- Jolles S, Michallet M, Agostini C, Albert MH, Edgar D, Ria R, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol* 2021;106(4):439-49.
- Kanakoudi-Tsakalidou F, Drossou-Agakidou V, Pratsidou P, Pardalos G, Andreou A. Prophylactic intravenous administration of immune globulin in preterm infants: effect on serum immunoglobulin concentrations during the first year of life. *J Pediatr* 1991;119(4):624-9.
- Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2014;34(2):204-11.

- Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, Laetsch TW, Carpenter PA, Savani BN, et al. Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(3):e76-e85.
- Kinney J, Mundorf L, Gleason C, Lee C, Townsend T, Thibault R, et al. Efficacy and pharmacokinetics of intravenous immune globulin administration to high-risk neonates. *Am J Dis Child* 1991;145(11):1233-8.
- Knutson AP, Leiva LE, Caruthers C, Rodrigues J, Sorensen RU. Streptococcus pneumoniae antibody titres in patients with primary antibody deficiency receiving intravenous immunoglobulin (IVIg) compared to subcutaneous immunoglobulin (SCIG). *Clin Exp Immunol* 2015;182(1):51-6.
- La Rosee P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019;133(23):2465-77.
- Labrie Y. The costs of Immunoglobulin treatment in hospital and in the home in Quebec: comparative economic analysis. *Canadian Health Policy* 2019;
- Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, Avery L, Lurie A, Lieberman-Cribbin A, et al. IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discov* 2023;4(6):440-51.
- LeBlanc R, Bergstrom DJ, Cote J, Kotb R, Louzada ML, Sutherland HJ. Management of Myeloma Manifestations and Complications: The Cornerstone of Supportive Care: Recommendation of the Canadian Myeloma Research Group (formerly Myeloma Canada Research Network) Consensus Guideline Consortium. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2022;22(1):e41-e56.
- Liese JG, Wintergerst U, Tymptner KD, Belohradsky BH. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992;146(3):335-9.
- Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, Alsina-Manrique L, Díaz de Heredia C, Fortuny-Guasch C, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection* 2021;49(2):215-31.
- Lunny C, Ramasubbu C, Puil L, Liu T, Gerrish S, Salzwedel DM, et al. Over half of clinical practice guidelines use non-systematic methods to inform recommendations: A methods study. *PLoS ONE* 2021;16(4):e0250356.
- Magny JF, Bremard-Oury C, Brault D, Menguy C, Voyer M, Landais P, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high-risk premature infants: report of a multicenter, double-blind study. *Pediatrics* 1991;88(3):437-43.

- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(1):45-63.
- Makary CA, Behnke J, Peppers B, Ramadan HH. Outcome of Immunoglobulin Replacement Therapy in Adults With Rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2022;132(4):732-6.
- Mallick R, Divino V, Smith BD, Jolles S, DeKoven M, Vinh DC. Infections in secondary immunodeficiency patients treated with Privigen[®] or Hizentra[®]: a retrospective US administrative claims study in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2021;62(14):3463-73.
- Maschmeyer G, De Greef J, Mellinshoff SC, Nosari A, Thiebaut-Bertrand A, Bergeron A, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia* 2019;33(4):844-62.
- Memmedova L, Azarsiz E, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep* 2013;5(3):e14.
- Mohan M, Chakraborty R, Bal S, Nellore A, Baljevic M, D'Souza A, et al. Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2023;203(5):736-46.
- Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Movahedi M, et al. X-Linked Agammaglobulinemia: A Survey of 33 Iranian Patients. *Immunological Investigations* 2004;33(1):81-93.
- Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiattelli M, Cicoira L, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81(2):121-6.
- Moriya Y, Yamaji K, Kanai Y, Tsuda H. The effectiveness of intravenous human immunoglobulin treatment after plasmapheresis in restoring serum immunoglobulin levels: a preliminary study. *Ther Apher* 2002;6(2):154-8.
- Musto P, Brugiattelli M, Carotenuto M. Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1995;89(4):945-6.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. NCCN clinical practice guidelines in oncology NCCN; 2023a.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Multiple myeloma. NCCN clinical practice guidelines in oncology NCCN; 2023b.

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Management of Immunotherapy-Related Toxicities. NCCN clinical practice guidelines in oncology NCCN; 2024.
- National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Study Quality Assessment tools - Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group [site Web]. Washington, DC : National Institute of Health; 2021. Disponible à : <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> (consulté le 2024-09-11).
- National Ig Governance Advisory Committee (NIGAC). Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia [site Web]. v3.12 éd. Australia : BloodSTAR; 2018. Disponible à : <https://www.criteria.blood.gov.au/CheckEligibility> (consulté le Juin 2024).
- NHS England Immunoglobulin Expert Working Group (NHSE IEWG). Clinical Commissioning Policy for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) England, 2024. England : NHS England; 2024. Disponible à : <https://iqd.mdsas.com/clinical-info/>.
- Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Golding B. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. Clin Exp Immunol 1979;36(2):237-43.
- Octapharma Canada Inc. Monographie de produit - PANZYGA® - Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2021.
- Octapharma Canada Inc. Monographie de produit - OCTAGAM® 10 % - Immunoglobuline intraveineuse (humaine). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2022.
- Octapharma Canada Inc. Monographie de produit - Cutaquig® - Immunoglobuline (humaine) sous-cutanée. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2023.
- Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1994;24(3):427-36.
- Olinder-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P, Friman V, Vietorisz A, Bjorkander J. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. Scand J Infect Dis 2007;39(1):44-50.
- Pac M et Bernatowska E. Polish experience with immunoglobulin replacement treatment by subcutaneous infusion. Central-European Journal of Immunology 2005;30(3-4):78-82.
- Paccoud O, Mahlaoui N, Moshous D, Aguilar C, Neven B, Lanternier F, et al. Current Spectrum of Infections in Patients with X-Linked Agammaglobulinemia. J Clin Immunol 2021;41(6):1266-71.

- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
- Paxton L, Hawkins C, Crispin P. Selecting haematological malignancy patients for intravenous immunoglobulin. *Intern Med J* 2016;46(10):1216-8.
- Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighipour L, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39(2):114-20.
- Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project (Prairie CIGUMFP). Criteria for the clinical use of immune globulin. 2nd Edition éd. Edmonton, AB : Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2022. Disponible à : <https://www.ihe.ca/research-programs/guideline-adaptation-and-development/immune-globulin-guideline>.
- Quartier P, Debre M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999;134(5):589-96.
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007;27(3):308-16.
- Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J* 2023;13(1):116.
- Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol* 2022;9(2):e143-e61.
- Ratrisawadi V, Srisuwanporn T, Puapondh Y. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for infection in very low birth-weight infants. *J Med Assoc Thai* 1991;74(1):14-8.
- Richards S, Gennery AR, Davies EG, Wong M, Shaw PJ, Peake J, et al. Diagnosis and management of severe combined immunodeficiency in Australia and New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2020;56(10):1508-13.
- Ritchie B, Martins KJB, Tran DT, Blain H, Richer L, Klarenbach SW. Economic impact of self-administered subcutaneous versus clinic-administered intravenous immunoglobulin G therapy in Alberta, Canada: a population-based cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2022;18(1):99.

- ROBINS-E Development Group, Higgins J, Morgan R, Rooney A, Taylor K, Thayer K, et al. Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure (ROBINS-E). 2023. Launch version, 20 June 2023. Disponible à : <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool>.
- Robinson E et Shull S. Intravenous Immune Globulin (IVIG) - Adult/Pediatric - Inpatient/Ambulatory/Emergency Department Consensus Care Guideline. Wisconsin, USA : University of Wisconsin Hospitals and Clinics; 2023.
- Salehzadeh M, Aghamohammadi A, Rezaei N. Evaluation of immunoglobulin levels and infection rate in patients with common variable immunodeficiency after immunoglobulin replacement therapy. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(1):11-7.
- Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 2000;137(5):623-8.
- Santomasso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, Lacchetti C, Schneider BJ, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(35):3978-92.
- Sari G, Guven Bilgin B, Yilmaz E, Aytac G, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Efficacy and quality of life assessment in the use of subcutaneous immunoglobulin treatment for children with primary immunodeficiency disorder. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021;53(4):177-84.
- Shah N, Aiello J, Avigan DE, Berdeja JG, Borrello IM, Chari A, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. *J Immunother Cancer* 2020;8(2)
- Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, Kernan K, Hines M, Romano M, et al. The 2022 EULAR/ACR Points to Consider at the Early Stages of Diagnosis and Management of Suspected Haemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome (HLH/MAS). *Arthritis rheumatol* 2023;75(10):1714-32.
- Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013a;111(1):51-5.
- Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2013b;24(1):49-53.
- Shields AM, Faustini SE, Young S, Terjesen S, McCarthy NI, Anderson RL, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with symptomatic secondary immunodeficiency following the treatment of haematological malignancies. *EJHaem* 2023;4(2):339-49.
- Sidiropoulos D, Boehme U, Von Mural G, Morell A, Barandun S. Immunoglobulin supplementation in prevention or treatment of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(3 Suppl):S193-4.

- Silk HJ, Ambrosino D, Geha RS. Effect of intravenous gammaglobulin therapy in IgG2 deficient and IgG2 sufficient children with recurrent infections and poor response to immunization with Hemophilus influenzae type b capsular polysaccharide antigen. *Ann Allergy* 1990;64(1):21-5.
- Smits BM, Kleine Budde I, de Vries E, Ten Berge IJM, Bredius RGM, van Deuren M, et al. Immunoglobulin Replacement Therapy Versus Antibiotic Prophylaxis as Treatment for Incomplete Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol* 2021;41(2):382-92.
- Stabile A, Miceli Sopo S, Romanelli V, Pastore M, Pesaresi MA. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of neonatal sepsis in premature infants. *Arch Dis Child* 1988;63(4):441-3.
- Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
- Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
- Sutcu M, Akturk H, Salman N, Ozceker D, Gulumser-Sisko S, Acar M, Somer A. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: predictive factors for late recovery. *Turk J Pediatr* 2015;57(6):592-8.
- Takeda Canada Inc. Monographie de produit - CUVITRU^{MD} - Immunoglobulines normales (humaines). Toronto, ON : Takeda Canada Inc.; 2021a.
- Takeda Canada Inc. Monographie de produit - GAMMAGARD LIQUID^{MD} - Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10 %. Toronto, ON : Takeda Canada Inc.; 2021b.
- Takeda Canada Inc. Monographie de produit - HyQvia^{MD} - Immunoglobulines (humaines) normales et hyaluronidase humaine recombinante. Toronto, ON : Takeda Canada Inc.; 2022.
- Tanzer F, Yazar N, Hakgudener Y, Kafali G. Intravenous immunoglobulin for sepsis prevention in preterm infants. *Turk J Pediatr* 1997;39(3):341-5.
- Tieu J, Smith RM, Gopaluni S, Kumararatne DS, McClure M, Manson A, et al. Rituximab Associated Hypogammaglobulinemia in Autoimmune Disease. *Front* 2021;12:671503.
- Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2023;38(3):877-919.
- van Overmeire B, Bleyaert S, van Reempts PJ, van Acker KJ. The use of intravenously administered immunoglobulins in the prevention of severe infection in very low birth weight neonates. *Biol Neonate* 1993;64(2-3):110-5.

- Visentin A, Molinari MC, Pravato S, Cellini A, Angotzi F, Cavaretta CA, et al. A Retrospective Study on the Efficacy of Subcutaneous Immunoglobulin as Compared to Intravenous Formulation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Secondary Antibody Deficiency. *Curr* 2022;30(1):274-83.
- Vivarelli E, Matucci A, Bormioli S, Parronchi P, Liotta F, Cosmi L, et al. Effectiveness of low-dose intravenous immunoglobulin therapy in minor primary antibody deficiencies: A 2-year real-life experience. *Clin Exp Immunol* 2021;205(3):346-53.
- Walter G, Kalicinsky C, Warrington R, Miguel M, Reyes J, Rubin TS. Delivery of subcutaneous immunoglobulin by rapid "push" infusion for primary immunodeficiency patients in Manitoba: a retrospective review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:34.
- Waniewski J, Gardulf A, Hammarstrom L. Bioavailability of gamma-globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994;14(2):90-7.
- Wasserman RL, Gupta S, Stein M, Rabbat CJ, Engl W, Leibl H, Yel L. Infection rates and tolerability of three different immunoglobulin administration modalities in patients with primary immunodeficiency diseases. *Immunotherapy* 2022;14(4):215-24.
- Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, Rubio TT, Frank CG, Heiman HS, et al. Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt 1):922-30.
- Wheeler W, Kurachek S, McNamara J, Fugate J, Hoogenhous N. Consequences of hypogammaglobulinemia and steroid therapy in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996;22(2):96-100.
- White WB, Desbonnet CR, Ballow M. Immunoregulatory effects of intravenous immune serum globulin therapy in common variable hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1987;83(3):431-6.
- Wijetilleka S, Jayne DR, Mukhtyar C, Ala A, Bright PD, Chinoy H, et al. Recommendations for the management of secondary hypogammaglobulinaemia due to B cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(5):889-96.
- Wo S, Levavi H, Mascarenhas J, Kremyanskaya M, Navada S, Bar-Natan M, Kim SS. Immunoglobulin repletion during blinatumomab therapy does not reduce the rate of secondary hypogammaglobulinemia and associated infectious risk. *Blood res* 2022;57(2):135-43.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020;105(2):297-316.

Yildirim I, Topyildiz E, Bilgin RBG, Aykut A, Durmaz A, Edeer Karaca N, et al. X-linked agammaglobulinemia: investigation of clinical and laboratory findings, novel gene mutations and prevention of infective complications in long-term follow-up. *Am J Clin Exp Immunol* 2021;10(1):37-43.

Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Mustafa RA, Murad MH, Iorio A, et al. GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. *J Clin Epidemiol* 2022;150:216-24.

ANNEXE I

Méthodologie détaillée

La méthodologie proposée pour réaliser ces travaux respecte les normes de qualité de l'INESSS.

Méthodes de synthèse de l'information et des recommandations cliniques ainsi que des données scientifiques

Type de revue de la littérature

Revue systématique de la littérature pour la dimension clinique [Lunny *et al.*, 2021; Johnston *et al.*, 2019]. Revues narratives pour les dimensions socioculturelle et organisationnelle [INSPQ, 2021a].

Source de données et stratégie de repérage de la littérature

Pour la mise à jour des recommandations en immunologie clinique, une nouvelle stratégie de recherche de l'information a été élaborée par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique, de façon itérative, pour l'harmoniser avec les stratégies de recherche créées pour les autres spécialités. La recherche a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase et EBM Reviews (*Cochrane Database of Systematic Reviews*). Le repérage de la littérature scientifique a été limité aux publications en anglais et en français parues depuis 2019 et il visait l'ensemble des déficits immunitaires primaires et secondaires.

Une recherche manuelle de la littérature a également été réalisée par un professionnel scientifique en consultant les sites Web des agences et organismes d'évaluation des technologies de la santé, de sociétés savantes ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux ou paragouvernementaux internationaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec le thème des travaux. Seuls les sites Web d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'autres organismes établis dans des pays dont le réseau de la santé, la population et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Canada ont été consultés – p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Belgique, France, Espagne, Suisse, Royaume-Uni (y compris l'Écosse), Japon.

Pour les revues narratives réalisées, une recherche spécifique a aussi été effectuée au moyen du moteur de recherche Google, de Google Scholar et *Trip medical database* par un professionnel scientifique qui a employé des mots clés propres aux thèmes à documenter, lesquels sont énumérés à l'annexe A du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a]. Les titres des 30 premières notices issues des recherches manuelles ont été examinés pour repérer tout document pertinent.

Des ouvrages de références médicales (p. ex. [Manuel Merck](#), [Wikimédica](#), [UptoDate](#)) ont aussi été consultés.

Enfin, les listes de références des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents (méthode « boule-de-neige »).

La stratégie élaborée pour chacune des bases de données bibliographiques ainsi que la liste des autres sources consultées se trouvent à l'annexe A du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a].

Processus de mise à jour du repérage de la littérature et vigie informationnelle

Les principaux sites Web d'agences d'évaluation ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine en lien avec le thème des travaux ont été consultés avant l'étape de validation externe pour repérer de nouveaux documents ou des mises à jour de documents retenus.

Critères de sélection de la littérature

La sélection des publications scientifiques pour la dimension clinique a été faite de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous (Tableaux [I-1](#) et [I-2](#)). Les deux professionnels scientifiques ont testé un échantillon aléatoire de citations pour s'assurer de la compréhension commune des critères de sélection des documents répondant aux questions de la dimension clinique. La sélection a ensuite été effectuée par lecture des titres et résumés, puis des textes intégraux. En cas de divergence d'opinions, l'avis d'une troisième personne a été sollicité. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse.

Pour les documents repérés par la recherche manuelle et par « boule-de-neige », un professionnel scientifique a réalisé la sélection par lecture des titres et résumés, puis des textes intégraux à partir des mêmes critères.

Au stade de la sélection à partir de la lecture des textes intégraux, la raison d'une exclusion a été inscrite dans un tableau. Un diagramme de flux selon le modèle PRISMA [Page *et al.*, 2021], illustrant le processus de sélection des documents retenus pour les revues systématiques, est présenté à l'annexe B du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a].

Pour les revues narratives, aucun critère d'inclusion et d'exclusion n'a été préétabli. La sélection d'articles phares repérés à partir de la lecture des titres et des résumés des publications scientifiques, captées lors de la recherche systématique de la littérature, la recherche manuelle ou la méthode « boule-de-neige », est basée sur le jugement d'un professionnel scientifique. Elle n'a pas été contrevalidée par une deuxième personne.

Tableau I-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations aux fins de la revue systématique (dimension clinique)

Critères d'inclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunoglobulines humaines non spécifiques administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée
PROFESSIONNELS À QUI S'ADRESSENT LES TRAVAUX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Médecins spécialistes
OBJECTIFS CLINIQUES VISÉS <i>(outcome)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Guider la décision d'utiliser les immunoglobulines humaines non spécifiques, la conduite thérapeutique et le suivi à adopter suivant la prise en charge de la personne
CONTEXTE CLINIQUE D'INTERVENTION <i>(health care setting and context)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Documents dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé, la population et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Canada (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Belgique, Espagne, Suisse, France, Royaume-Uni [Écosse incluse], Japon). ▪ Hôpitaux et services spécialisés
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Guides de pratique clinique (GPC), consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices ou tout autre document présentant des recommandations cliniques
ANNÉE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2019 à 2024
LANGUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anglais, français
Critères d'exclusion	
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Préparations d'immunoglobulines humaines spécifiques
MILIEU ET CONTEXTE D'INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Documents dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé, la population et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Documents reprenant des recommandations d'un autre document retenu. ▪ Documents dont les recommandations reposent sur des recommandations de GPC obsolètes (<u>publiés avant 2019 ou dont des mises à jour sont disponibles</u>). ▪ Revue systématique (avec ou sans méta-analyse) et sans recommandations. ▪ Lettre d'opinion, lettre à l'éditeur, résumé de conférence, autre type de devis d'études primaires.

Tableau I-2 Critères d'inclusion et d'exclusion des études primaires et revues systématiques (efficacité, innocuité)

Critères d'inclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunoglobulines humaines non spécifiques
COMPARATEUR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placébo ou autre intervention thérapeutique
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT (<i>outcome</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacité ▪ Innocuité ▪ Préférences des utilisateurs
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ou non aléatoire ▪ Études non comparatives avant-après ▪ Études observationnelles (études de cohorte, études cas-témoins) ▪ Revue systématique avec ou sans méta-analyse¹
ANNÉE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2019 à 2024
Critères d'exclusion	
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interventions multimodales qui ne permettent pas de reconnaître les résultats attribuables à l'utilisation des immunoglobulines
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de cas ou série de cas

¹ Les revues systématiques seront parcourues pour repérer des études primaires pertinentes, mais ne serviront pas à l'extraction de données.

Évaluation de la qualité méthodologique

Après une phase pilote concluante portant sur quelques publications incluses, l'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide des outils d'évaluation énumérés ci-dessous. Un deuxième professionnel scientifique a procédé à l'évaluation, de façon indépendante, d'un échantillon d'environ 25 % des documents. Toute discordance a été discutée entre les deux professionnels scientifiques et arbitrée par une troisième personne, si nécessaire.

Les documents avec recommandations ont été évalués à l'aide de la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE II) [Brouwers *et al.*, 2010a; 2010b; 2010c].

Les études primaires ont été évaluées avec les outils et grilles d'évaluation suivantes :

- l'outil RoB 2 pour les essais cliniques à répartition aléatoire [Sterne *et al.*, 2019];
- l'outil ROBINS-I pour les essais cliniques à répartition non aléatoire (p. ex. étude quasi expérimentale) [Sterne *et al.*, 2016];
- l'outil ROBINS-E pour les études observationnelles (p. ex. étude de cohorte, étude cas-témoins) [ROBINS-E Development Group *et al.*, 2023];
- l'outil *Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group* pour les études non comparatives avant-après [NHLBI, 2021].

La qualité méthodologique des revues systématiques, des ouvrages de références médicales ou des sources tertiaires en pharmacologie n'a pas été évaluée, tout comme les publications scientifiques retenues permettant de répondre à des questions portant sur les dimensions populationnelle, organisationnelle, économique et socioculturelle.

Les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus à l'étape de la sélection à partir de leur lecture ont été rapportés à l'annexe C du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a].

Extraction

Pour les documents avec recommandations cliniques, l'ensemble de l'information et des recommandations pertinentes ont été extraites.

Pour les études primaires, les résultats d'intérêt de toutes les études qui satisfaisaient aux critères de sélection ont été extraits.

L'extraction a été effectuée par un professionnel à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Environ 25 % des extractions ont été contre vérifiées par un deuxième professionnel. Les tableaux d'extraction des documents retenus sont consultables sur demande.

Par ailleurs, l'information et les recommandations cliniques tirées d'ouvrages de références médicales, et de toutes autres publications scientifiques captées pour les revues narratives n'ont pas été extraites dans des tableaux. De même, sauf dans le cas des mises à jour de revues systématiques qui avaient été incluses pour l'élaboration initiale des travaux, les données provenant de revues systématiques n'ont pas été extraites. Les revues systématiques ont plutôt servi au repérage d'études primaires pertinentes pour la réalisation des travaux.

Analyse et synthèse

Dans un premier temps, l'appréciation de la qualité méthodologique ou de la crédibilité scientifique des documents retenus à l'étape de la sélection a été effectuée par un professionnel scientifique, puis validée partiellement par un second. Les documents avec recommandations qui ont été inclus sont regroupés dans un tableau présenté à l'annexe B du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025a].

Dans un deuxième temps, une analyse critique des documents retenus pour la réalisation des revues systématiques, et la captation des similarités et différences entre les informations, les recommandations, les données scientifiques extraites et les caractéristiques distinctives entre les études a été menée par un professionnel scientifique. L'ensemble est résumé dans une synthèse narrative qui tient compte de la qualité méthodologique des documents (p. ex. rigueur d'élaboration, indépendance éditoriale), et expose le niveau de preuve des données scientifiques. La force des recommandations extraites des documents retenus ainsi que la qualité de la preuve scientifique qui appuie ces recommandations a été précisée lorsque disponible. Ces analyses et synthèses ont été validées partiellement par une deuxième personne.

Aucune analyse et synthèse des informations et recommandations cliniques tirées d'ouvrages de références médicales et de sources tertiaires en pharmacologie n'a été effectuée. Le contenu de ces sources a servi davantage à alimenter les discussions avec les parties prenantes.

Appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt

L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres d'intérêt reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux. L'outil GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) a été utilisé pour évaluer le niveau d'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt [Zeng *et al.*, 2022; Atkins *et al.*, 2004]. Cette appréciation a été réalisée par un professionnel scientifique. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit très faible¹², faible¹³, modéré¹⁴ ou élevé¹⁵. Ce niveau reflète l'intégration des résultats d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats.

Méthode de synthèse des données et éléments contextuels

Les éléments contextuels peuvent, entre autres, inclure des : lois, règlements, normes, programmes, services pour la population ou les personnes atteintes d'une maladie, services de télésanté, soins virtuels, outils cliniques élaborés par des établissements québécois, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada, statistiques ou données de santé. La collecte de cette information a servi à documenter des aspects des dimensions socioculturelle, populationnelle, organisationnelle et économique.

¹² L'effet réel est probablement très différent de l'effet estimé.

¹³ L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.

¹⁴ L'effet réel est probablement proche de l'effet estimé.

¹⁵ L'effet réel est similaire à l'effet estimé.

Lois, règlements, normes, programmes, plans d'action, répertoires, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada

Type de revue de la littérature

Revue narrative¹⁶ de la littérature.

Sources de données et stratégie de collecte

Une recherche manuelle a été effectuée par un professionnel scientifique qui a consulté les sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux, ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine des travaux ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels du Québec et du Canada.

Des changements dans la disponibilité et le statut des immunoglobulines humaines non spécifiques au Canada ont été vérifiés via le [site Web de Santé Canada](#), y compris la page Web des [Rappels et avis de sécurité](#). De même, les [Listes des produits sanguins stables](#) distribués par Héma-Québec ont aussi été consultées. Les monographies officielles homologuées par Santé Canada ont été examinées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada, de même que le registre [MedEffet Canada](#) de Santé Canada.

Les données canadiennes et québécoises sur l'utilisation des immunoglobulines humaines non spécifiques ont été recherchées à partir de sites Web ou dans des documents gouvernementaux ou paragouvernementaux.

Extraction

Aucune extraction dans un tableau n'a été effectuée pour les autres aspects documentés servant à contextualiser l'information ou les recommandations tirées des documents retenus aux fins d'analyses.

Analyse et synthèse

Une analyse des renseignements pertinents relatifs aux éléments contextuels à documenter a été réalisée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes sources d'information. Les éléments contextuels pertinents aux travaux ont ensuite été synthétisés de façon narrative par un professionnel scientifique puis vérifiés par une deuxième personne.

¹⁶ Selon la définition de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), une revue narrative se définit comme étant une revue qui a pour objectif de « *présenter un état de connaissances, une synthèse, une information de base ou une vue d'ensemble de la littérature scientifique publiée sur un sujet spécifique* » [INSPQ, 2021a].

Données clinico-administratives

Sources de données

Les données relatives à l'utilisation des immunoglobulines humaines non spécifiques sont issues de la base de données Trace Line®. Les données relatives aux erreurs et réactions transfusionnelles sont issues des rapports d'événements indésirables associés à la transfusion (REIAT) de la plateforme du Système d'information sur la sécurité des soins et des services (SISSS) du MSSS de même que de la base de données Trace Line®.

Extraction de l'information

Aucune extraction de l'information concernant l'utilisation des immunoglobulines ou leur innocuité n'a été effectuée. Les rapports publiés par l'INSPQ entre 2019 et 2024 ont été consultés et l'information pertinente a été résumée dans une synthèse narrative [INSPQ, 2024; 2023a; 2023b; 2021b; 2020a; 2020b].

Analyse et synthèse

Une synthèse narrative a été réalisée.

Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations

Différentes perspectives ont été recueillies dans le cadre de ces travaux. Cette collecte a permis de compléter les autres sources de données pour mieux répondre aux questions d'évaluation, puis d'apprécier différents aspects des dimensions socioculturelle, populationnelle, organisationnelle et économique importants pour le jugement de valeur. Ces échanges ont permis, notamment, de comparer l'information recensée dans la littérature à celle issue de la pratique clinique québécoise, de recueillir des données et des savoirs expérientiels, des enjeux, des obstacles et des facilitateurs de la pratique. Les noms des personnes consultées sont indiqués dans les pages liminaires du rapport associé aux travaux.

Stratégie de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité de l'information recueillie

Informateurs clés

Des informateurs clés ont été consultés afin de clarifier certains aspects de l'organisation des soins et services relatifs à la disponibilité des immunoglobulines.

Les questions permettant de documenter les aspects à clarifier ont été transmises par courriel, et les réponses ont été consignées dans un espace de travail commun.

Comité consultatif

Afin de documenter la perspective des cliniciens et de préciser les enjeux cliniques, professionnels et organisationnels en lien avec le thème des travaux, un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet. Il est composé de professionnels de la santé qui ont différentes spécialités et expertises et exercent leur profession en traitant du thème des travaux. Le comité consultatif avait pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité des recommandations formulées et des livrables, et ce, en fournissant de l'information contextuelle (p. ex. organisation des soins et services, trajectoire) et expérientielle, de l'expertise, des opinions sur les enjeux professionnels et organisationnels de même que les obstacles et facilitateurs à la prestation de soins et de services, ou d'autres perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Les rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participants pour permettre la rédaction de comptes rendus par un professionnel scientifique. Ces documents indiquent la date, le lieu, un résumé des échanges et les précisions sur le suivi à effectuer. Les comptes rendus ont été validés par les membres de l'équipe de projet présents aux rencontres, puis les enregistrements ont été effacés. Ces documents sont consignés dans un espace de travail commun réservé aux présents travaux.

Comité de suivi

Pour ces travaux, il n'a pas été jugé pertinent de créer un comité de suivi, et ce, en cohérence avec les travaux antérieurs de l'INESSS menés sur l'usage optimal des immunoglobulines humaines non spécifiques.

Consultation de patients (patients partenaires, associations de patients), d'usagers ou de citoyens

La nature du présent projet ainsi que l'absence de controverse scientifique et de grands enjeux éthiques ont justifié de ne pas mener de consultation auprès de patients dans le cadre de ce projet.

Analyse et synthèse

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite dans des comptes rendus ou dans des compilations des réponses aux sondages numériques par un professionnel scientifique selon des thèmes liés aux questions d'évaluation. Une portion de l'information extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des cliniciens présentée en synthèse narrative dans l'ensemble des documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer entre elles les informations tirées des différentes perspectives recueillies. Une deuxième personne s'est assurée de la justesse des propos rapportés.

Méthodes d'analyses pharmacoéconomiques et d'impact budgétaire

Aucune analyse pharmacoéconomique et d'impact budgétaire n'a été réalisée, puisque les travaux visaient principalement à soutenir la pratique clinique des professionnels de la santé dans l'usage des immunoglobulines humaines non spécifiques et qu'aucune recommandation à l'attention des décideurs n'a été élaborée. Néanmoins, les coûts unitaires des traitements ont été documentés.

Processus et méthode de mise à jour des recommandations et du contenu de l'outil clinique

Les recommandations ont été élaborées en collaboration avec le comité consultatif. Pour chacune des questions d'évaluation, l'ensemble de l'information recueillie a été colligé en fonction des grandes étapes du cheminement clinique. Pour mettre à jour les propositions de recommandations de l'outil clinique, l'ensemble de la preuve a été analysé en considérant les dimensions populationnelle, clinique, organisationnelle, économique et socioculturelle et en tenant compte des nouvelles données scientifiques, si colligées, de l'information clinique ou des recommandations de bonnes pratiques cliniques, des données et éléments contextuels et des perspectives des parties prenantes. Un tableau qui met en parallèle l'information originale, les nouvelles données et les propositions préliminaires de modifications aux recommandations a été élaboré pour alimenter les discussions. Les critères présentés ci-dessous ([Tableau I-3](#)) ont été employés pour associer le temps du verbe avec le niveau de confiance que les avantages d'adopter une recommandation excèdent les inconvénients ainsi que le degré attendu d'adoption de celle-ci.

Les membres du comité consultatif ont d'abord été invités à échanger, dans un processus itératif informel, sur l'ensemble de la preuve, et à réagir sur les propositions préliminaires formulées par l'équipe de projet et destinées ultimement à l'élaboration de l'outil clinique. À cette étape, ils ont été invités à considérer la qualité de la preuve scientifique, si cela était pertinent, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers, puis à examiner les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité ainsi que les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources afin d'en venir à une décision pour chacune des propositions. Les principaux constats découlant de ces consultations ont été compilés et analysés. Le contenu a été retenu après l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

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

- **Ig recommandées** : indications pour lesquelles l'efficacité des Ig a été démontrée avec un niveau de preuve élevé, modéré ou faible, et pour lesquelles l'analyse et la synthèse des données ont mené à recommander leur usage en première intention;
- **Ig envisageables en option de traitement** : indications pour lesquelles l'efficacité des Ig est associée à un niveau de preuve faible ou insuffisant, et pour lesquelles l'analyse et la synthèse des données ont permis d'envisager leur usage en option de traitement de deuxième intention (échec, intolérance ou contrindications des traitements de première intention) ou dans des situations particulières;
- **Ig non recommandées** : indications pour lesquelles les données scientifiques et la perspective des cliniciens indiquent un manque d'efficacité des Ig, voire un éventuel effet délétère, ou dont la justification physiopathologique est insuffisante;
- **Données insuffisantes** : indications pour lesquelles l'appréciation des données ne permet pas de tirer de conclusions à propos de l'efficacité des Ig.

Dans un deuxième temps, les membres du comité consultatif se sont prononcés par courriel sur les documents finaux. L'approbation finale des recommandations, contenues dans l'outil clinique, a été considérée comme unanime lorsque 100 % des participants étaient en accord, et majoritaire lorsqu'au moins 80 % des participants étaient favorables. Un avis partagé a été considéré lorsque de 51 % à 79 % des membres étaient en accord. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

À la suite des rencontres, le rapport et l'outil clinique élaborés par l'équipe de projet ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires et les informer de l'issue des recommandations cliniques à la suite du processus itératif. Les documents ont ensuite été soumis à un processus de validation externe et un retour vers les membres du comité consultatif n'a pas été nécessaire.

Tableau I-3 Formulation des recommandations

NIVEAU DE CONSENSUS BASÉ SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ est associée à une obligation légale; ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en employant le verbe « devoir », ou le verbe à l'infinitif.</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ que, pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les avantages l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse; et ✓ que l'intervention ou le choix de la décision est raisonnable dans le contexte québécois, voire efficient (coût-efficacité) – s'applique surtout à l'introduction d'un nouveau traitement ou technologie. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe,</p> <p>en employant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action,</p> <p>ou</p> <p>en employant un verbe d'action directif à l'infinitif (p. ex. prescrire, recourir, mesurer, administrer, discuter, demander).</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ que, pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les avantages l'emportent sur les inconvénients, ou l'inverse; ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité) – s'applique surtout pour l'introduction d'un nouveau traitement ou technologie; ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins coûteux sont disponibles et peuvent être envisagés. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe;</p> <p>en employant le verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle,</p> <p>ou</p> <p>en employant un verbe d'action subjectif (p. ex. proposer, envisager, considérer, offrir, suggérer)</p>

NIVEAU DE CONSENSUS BASÉ SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ sans données probantes, les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants; ou à certains choix décisionnels. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention pourrait être considérée au cas par cas selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel pourrait être considéré au cas par cas selon le contexte organisationnel. 	<p>Le verbe « considérer/envisager au cas par cas » est employé.</p>

Validation par les pairs

Des lecteurs externes ont été invités à évaluer la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des travaux. Ils ont été choisis selon leur expertise, leur milieu de pratique et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec. Ces personnes ont été conviées à formuler des commentaires sur une version préliminaire du rapport et de l'outil clinique. Bien qu'ils aient révisé l'ensemble du contenu présenté dans les documents, les lecteurs externes n'ont pas révisé ni approuvé les versions finales.

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet, reproduits dans des tableaux récapitulatifs et ils sont consignés dans un espace de travail commun. Selon la nature des commentaires et la valeur ajoutée de cette perspective clinique nouvellement recueillie, les documents ont été modifiés en conséquence.

Les noms et les affiliations des lecteurs externes sont indiqués dans les pages liminaires du rapport.

Confidentialité et considérations éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été anonymisée afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées étaient également tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux, à l'exception des informateurs clés, ont été invités à prendre connaissance du code d'éthique et à s'engager à le respecter.

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

Toute personne appelée à collaborer, à l'exception des informateurs clés qui ont été interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités, a dû déclarer les intérêts ou rôles d'ordre personnels, professionnels ou institutionnels susceptibles de la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts ou de rôles, comme définis dans la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles ont été divulgués publiquement dans les pages liminaires du présent rapport, par souci de transparence.

Gestion des références

La gestion des références a été faite avec le logiciel bibliographique EndNote. Les publications ont été classées par groupes identifiés selon les questions d'évaluation et l'information pertinente à référencer dans le rapport. Le fichier EndNote est enregistré dans un répertoire électronique réservé au projet et géré par les membres de l'équipe de projet.

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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

