

Validation du cadre de gestion des pénuries d'immunoglobulines humaines non spécifiques

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



Validation du cadre de gestion des pénuries d'immunoglobulines humaines non spécifiques

Rédaction

Audrey Magron
Marie-Claude Breton

Coordination scientifique

Marie-Claude Breton

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque

Cet avis a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament (y inclus les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

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

Membres de l'équipe de projet

Auteures principales

Audrey Magron, Ph. D.

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Adjointe à la directrice

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

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

Repérage d'information scientifique

Aucun

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Lucy Boothroyd, révision scientifique
de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN : 978-2-550-88649-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Validation du cadre de gestion des pénuries d'immunoglobulines humaines non spécifiques. Avis rédigé par Audrey Magron et Marie-Claude Breton. Québec, Qc : INESSS; 2021. 58 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^r Hugues Allard-Chamard, rhumatologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

M. Philippe Bélanger, éthicien au CHU de Québec – Université Laval

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

D^r Benoît Côté, dermatologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal et Clinique de médecine urbaine Quartier latin

D^r Élie Haddad, immunologue, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

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

D^{re} Geneviève Matte, neurologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal

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

D^r Benjamin Rioux-Massé, hématologue, médecine transfusionnelle, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame

D^{re} Nancy Robitaille, hématologue pédiatre, CHU Sainte-Justine, et vice-présidente à la médecine transfusionnelle chez Héma-Québec

D^{re} Rosie Scuccimarri, rhumatologue-pédiatre, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^{re} Hélène Veillette, dermatologue, Centre hospitalier universitaire de l'Université Laval

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

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

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

D^r Jean-Philippe Proulx-Gauthier, rhumatologue pédiatre, CHU de Québec – Université Laval

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament (y inclus les protocoles médicaux et les ordonnances associées)

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

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, chercheur, Université de Sherbrooke

M^{me} Sylvie Desagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

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

D^r Mathieu Forster, médecin, certification du Collège des médecins de famille du Canada

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

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

M^{me} Nancy Lavoie, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne, CIUSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Clinique médicale Désy

M. Simon Lessard, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

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

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Autres contributions

D^{re} Catherine Taillefer, obstétricienne, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal

D^{re} Andréanne Villeneuve, pédiatre-néonatalogiste, Université de Montréal

Déclaration de conflits d'intérêts

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

D^r Hugo Chapdelaine : subvention de recherche de la part de CSL Behring; honoraires de la part des compagnies CSL-Behring et Shire (Takeda Pharmaceutical Compagny) pour la participation aux travaux d'un comité-conseil; coorganisateur des soirées d'immunologie clinique adulte pour lesquelles des dons d'Octapharma ont été perçus; membre du comité scientifique de l'Association des patients immunodéficients du Québec.

D^r Élie Haddad : collaboration avec la compagnie CSL-Behring pour une étude clinique de pharmacocinétique portant sur des immunoglobulines sous-cutanées dans le cadre d'un essai entrepris par l'investigateur; versement d'un financement pour un *fellowship* dans le service d'immunologie; versement d'une subvention de recherche de la part de CSL-Behring; versement d'honoraires de la part de CSL-Behring et Shire (Takeda Pharmaceutical Compagny) pour la participation aux travaux d'un comité-conseil; auteur de plusieurs articles portant sur l'utilisation des immunoglobulines.

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

D^r Geneviève Matte : responsable pour le CHUM de la mise en œuvre de l'outil d'évaluation de l'usage des IgIV en neurologie développé par l'Association des neurologues du Québec et mis à jour en 2020; rémunération pour des conférences de la part de CSL Behring et Alexion; versement d'honoraires de la part de CSL-Behring et Alexion pour la participation aux travaux d'un comité-conseil; financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche par Grifols.

D^r Benjamin Rioux-Massé : membre du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle; directeur de la banque du sang du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM); membre du comité de gestion de la Chaire de médecine transfusionnelle Héma-Québec–Bayer de l'Université de Montréal et responsable du symposium annuel de la chaire (pour lequel des dons de différentes compagnies pharmaceutiques sont perçus).

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	IX
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	IX
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	3
1.1. Question décisionnelle	3
1.2. Questions d'évaluation	3
1.3. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et des recommandations cliniques publiées	3
1.4. Recherche et méthodes de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des parties prenantes	4
1.4.1. Repérage de l'information contextuelle et de la perspective des parties prenantes	4
1.4.2. Analyse et synthèse de l'information tirée des consultations	5
1.4.3. Respect de la confidentialité et du code d'éthique	5
1.4.4. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	5
1.5. Processus et méthode d'élaboration des recommandations	5
1.6. Validation par les pairs	6
2. RÉSULTATS	7
2.1. Validation du cadre de gestion des pénuries en immunoglobulines	7
2.2. Création d'un autre niveau de disponibilité des réserves	9
2.3. Contexte éthique d'une réponse à une pénurie en immunoglobulines	11
DISCUSSION	13
RECOMMANDATIONS	16
CONCLUSION	22
RÉFÉRENCES	23
ANNEXE A	26
Justification des recommandations et taux de consensus obtenus	26
ANNEXE B	49
Traitement des commentaires des lecteurs externes	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A-1	Justification et taux de consensus relatifs aux recommandations concernant les règles à inclure dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence élaboré par le ministère de la Santé et des Services sociaux	26
Tableau B-1	Traitement des commentaires des lecteurs externes	49

RÉSUMÉ

Introduction

Dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19), des problèmes d'approvisionnement et de production pourraient conduire à une réduction des réserves ou à une pénurie d'immunoglobulines au Québec. Afin de pouvoir faire face à une telle situation, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux 1) de valider les règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en immunoglobulines humaines non spécifiques (Ig) du plan des mesures d'urgence élaboré par la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale du MSSS et 2) de déterminer si un niveau alternatif de disponibilité des réserves devrait être créé entre les niveaux jaune et rouge du cadre de gestion actuel pour mieux répondre aux besoins associés à la pandémie de COVID-19.

Méthodologie

La validation des règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en immunoglobulines humaines non spécifiques a été effectuée en se basant sur les recommandations cliniques provenant des cinq guides d'usage optimal sur les immunoglobulines élaborés, en dehors du contexte de la pandémie de COVID-19, par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, ainsi que sur l'information contextuelle et la perspective des parties prenantes au regard du contexte actuel de crise sanitaire. Les guides contiennent des recommandations cliniques sur l'usage optimal des immunoglobulines pour des indications dans les domaines de la neurologie, de l'hématologie, de l'immunologie clinique, de la dermatologie et de la rhumatologie. La validation de l'information et des règles contenues dans le cadre de gestion des pénuries en immunoglobulines a été bonifiée par la perspective de différents experts, dont des cliniciens et un éthicien, en tenant compte des divers éléments des contextes législatif, réglementaire, organisationnel et économique propres au Québec. L'évaluation de la pertinence de créer une phase alternative entre les niveaux jaune et rouge a été faite selon la perspective des différentes parties prenantes et par l'information contextuelle. Par ailleurs, dans le cadre de ces travaux, une revue narrative sur les enjeux éthiques relatifs aux pénuries en immunoglobulines a été réalisée.

Résultats

Les règles contenues dans le cadre de gestion des pénuries en immunoglobulines du plan des mesures d'urgence sont optimales pour 12 des 30 indications. Toutefois, des modifications concernant les conditions d'usage des immunoglobulines ont été proposées pour les 18 indications suivantes : les déficits immunitaires primaires comprenant le déficit immunitaire sévère, le déficit immunitaire combiné, le déficit immunitaire combiné avec caractéristique associée ou syndromique, l'agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non, le déficit immunitaire commun variable, le syndrome d'hyper IgM, le déficit isolé en IgG primaire, le déficit en

LRBA ou en CTL4A, le syndrome de WHIM et le syndrome de Good, les hypogammaglobulinémies secondaires à un cancer hématologique, la maladie de Kawasaki, la thrombopénie immune aiguë, la thrombopénie immune chronique, la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale, la thrombopénie immune durant la grossesse, l'anémie hémolytique auto-immune, la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, la neutropénie auto-immune, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19, le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, la neuropathie motrice multifocale, l'encéphalite de Rasmussen, les dermatoses bulleuses et le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique. De plus, l'ajout d'une indication, soit le syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant ayant un lien temporel avec la COVID-19, est recommandé selon les mêmes conditions d'usage que la maladie de Kawasaki.

La création d'un autre niveau alternatif de disponibilité des réserves entre le niveau jaune et le niveau rouge ne s'avère pas nécessaire. Toutefois, les niveaux vert lime et jaune devront être ajustés selon les différentes situations et au vu des nombreux facteurs qui peuvent générer la mise en œuvre du plan de gestion des pénuries en Ig.

Conclusion

Le présent avis avait pour objectif d'orienter le MSSS quant aux règles à inclure dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence. Ainsi, l'appréciation de l'ensemble des données a permis d'élaborer des recommandations sur les indications à inclure dans le cadre de gestion, les conditions d'usage pour chacune des indications ainsi que sur les niveaux de disponibilité des réserves. Plusieurs éléments éthiques à prendre en considération lors de l'attribution de ressources limitées ont également pu être reconnus. Advenant une diminution de la disponibilité des réserves ou d'une pénurie d'Ig, ces travaux favoriseront une utilisation juste et équitable de ces produits afin de maximiser la santé et le bien-être des qui en ont besoin au Québec.

Recommandations relatives au contenu du cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence, dans un contexte de pénurie d'approvisionnement en Ig au Québec

Les règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig dans le plan des mesures d'urgence devraient demeurer inchangées pour les 12 indications suivantes : le purpura post-transfusionnel, le syndrome hyper hémolytique, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, l'hémophilie acquise, la myasthénie grave, la dermatomyosite (dont juvénile), la polymyosite, l'encéphalomyélite aiguë disséminée, la sclérose en plaques rémittente, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, le syndrome de l'homme raide et le syndrome opsomyclonique.

Les règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence devraient être modifiées pour 18 indications. Les recommandations pour chacune de ces indications sont les suivantes :

IMMUNOLOGIE

- Déficit immunitaire primaire² qui comprend le déficit immunitaire sévère, le déficit immunitaire combiné, le déficit immunitaire combiné avec caractéristique associée ou syndromique, l'agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non, le déficit immunitaire commun variable, le syndrome d'hyper IgM, le déficit isolé en IgG primaire, le déficit en LRBA ou en CTL4A, le syndrome de WHIM et le syndrome de Good, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : utilisation prioritaire; référer à un immunologue.
 - Niveau rouge : utilisation prioritaire; diminuer la cible d'IgG à atteindre au minimum selon la tolérance, au cas par cas; référer à un immunologue.
- Hypogammaglobulinémie secondaire², conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge : à ne considérer qu'en présence d'une hypogammaglobulinémie secondaire avérée et en présence ou non d'une infection; consulter un immunologue qui détient une expérience dans le domaine du traitement des hypogammaglobulinémies secondaires; diminuer la cible d'IgG à atteindre au minimum selon la tolérance, au cas par cas, et avec un suivi itératif du taux d'IgG sérique.

RHUMATOLOGIE

- Maladie de Kawasaki, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : utilisation prioritaire.
 - Niveau rouge : utilisation prioritaire; consulter un rhumatologue pour confirmer le diagnostic; en cas d'échec d'un premier traitement aux IgIV, ne pas répéter le traitement.

HÉMATOLOGIE

- Thrombopénie immune aiguë, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes et aux anti-D (ex. : Rh -) ET en présence d'un taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$ ou $< 30 \times 10^9/l$ si saignement modéré à sévère OU avant une chirurgie urgente OU en présence d'un saignement potentiellement mortel.
 - Niveau rouge : échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, Ig anti-D (ex. : Rh -), au rituximab et aux agonistes des récepteurs de la TPO ET en présence d'un saignement modéré à sévère ET en présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ OU avant une chirurgie urgente OU en présence d'un saignement potentiellement mortel.
- Thrombopénie immune chronique, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, Ig anti-D (ex. : Rh -), au rituximab et aux agonistes des récepteurs de la TPO ET en présence d'un taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$ OU échec, contre-indication ou intolérance aux

stéroïdes, Ig anti-D (ex. : Rh -) ET en présence d'un saignement modéré à sévère ET en présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ OU avant une chirurgie urgente OU en présence d'un saignement potentiellement mortel.

- Niveau rouge : échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, Ig anti-D (ex. : Rh -), au rituximab et aux agonistes des récepteurs de la TPO ET en présence d'un saignement modéré à sévère ET en présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ OU avant une chirurgie urgente.
- Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale, conditions d'usage :
 - Niveau jaune :
 - Traitement chez la mère durant la grossesse :
 - Utilisation permise; ne pas dépasser 1 g/kg/semaine;
 - Chez les femmes présentant une incompatibilité fœto-maternelle et avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale ou néonatale associée à une thrombopénie allo-immune, la dose de 2 g/kg/semaine peut être considérée.
 - Traitement chez le nouveau-né :
 - En présence d'un saignement potentiellement mortel ou d'un taux de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$, lorsqu'une transfusion de plaquettes (sélectionnées ou non pour l'antigène de plaquettes humaines [HPA]) n'est pas possible;
 - Référer à un hématologue pédiatre, un obstétricien ou un néonatalogiste spécialisé dans le domaine.
 - Niveau rouge :
 - Traitement chez la mère durant la grossesse :
 - Utilisation permise; ne pas dépasser 1 g/kg/semaine;
 - Chez les femmes présentant une incompatibilité fœto-maternelle et avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale ou néonatale associée à une thrombopénie allo-immune, la dose de 2 g/kg/semaine peut être considérée seulement en cas de contre-indication aux stéroïdes.
 - Traitement chez le nouveau-né :
 - En présence d'un saignement potentiellement mortel ou d'un taux de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$, lorsqu'une transfusion de plaquettes (sélectionnées ou non pour l'antigène de plaquettes humaines [HPA]) n'est pas possible;
 - Référer à un hématologue pédiatre, un obstétricien ou un néonatalogiste spécialisé dans le domaine.

- Thrombopénie immune durant la grossesse, conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge : échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes ET en présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ ET/OU saignement modéré à sévère, OU en préparation à l'accouchement pour atteindre un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ si échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes OU en présence d'un saignement potentiellement mortel; réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.
- Anémie hémolytique auto-immune, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques et dépendance transfusionnelle.
 - Niveau rouge : pas d'utilisation.
- Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, conditions d'usage :
 - Niveau jaune :
 - Traitement chez la mère en grossesse : utilisation permise en présence d'un risque élevé ET contre-indication de transfusion intra-utérine;
 - Traitement chez le nouveau-né : utilisation permise en cas d'hyperbilirubinémie secondaire à incompatibilité Rh si échec de la photothérapie; réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.
 - Niveau rouge :
 - Traitement chez la mère en grossesse : utilisation permise en présence d'un risque élevé ET contre-indication de transfusion intra-utérine;
 - Traitement chez le nouveau-né : utilisation permise en cas d'hyperbilirubinémie secondaire à une incompatibilité Rh si échec de la photothérapie et si l'échange transfusionnel n'est pas possible dans un délai raisonnable; réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.
- Neutropénie auto-immune, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.
 - Niveau rouge : en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques ET en présence d'une infection sévère active.
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques^{1 et 2}, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : utilisation permise dans l'une ou l'autre de ces quatre conditions :
 - Chez les personnes sous traitement avec des stéroïdes pour une maladie du greffon contre l'hôte chronique (ou aiguë qui se chronicise);

- Dans le cas d'une greffe haplo-identique ou effectuée à partir de sang de cordon;
- Chez les personnes avec des infections récurrentes sévères;
- Chez les personnes avec une hypogammaglobulinémie profonde.
- Niveau rouge : utilisation permise chez les personnes avec une hypogammaglobulinémie profonde.
- Aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : permise en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.
 - Niveau rouge : permise en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques et en cas de dépendance transfusionnelle.

NEUROLOGIE

- Syndrome de Guillain-Barré ou variantes dont le syndrome de Miller-Fischer, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : utilisation prioritaire.
 - Niveau rouge : en cas de contre-indication, non-disponibilité ou intolérance aux échanges plasmatiques.
- Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge :
 - Traitement initial : en première intention pour les patients ayant une incapacité modérée ou sévère;
 - Traitement d'entretien² : réévaluer la dose au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante ou espacer la fréquence des traitements; consulter un neurologue.
- Neuropathie motrice multifocale, conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge : utilisation prioritaire³.
- Encéphalite de Rasmussen, conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge : en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques³; le traitement aux IgIV doit être poursuivi si les personnes présentent une stabilisation de la maladie grâce aux Ig.

DERMATOLOGIE

- Pemphigus et groupe des pemphigoïdes (pemphigoïde des muqueuses, pemphigoïde bulleuse et pemphigoïde gestationnelle), conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge : chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie, pour obtenir une rémission rapide; en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.

- Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique :
 - Niveaux jaune et rouge : l'usage des IgIV n'est pas recommandé.

Note bas de tableau :

1. En phase rouge, un comité d'adjudication servira à évaluer les demandes qui ne répondent pas aux critères et pourra les approuver au cas par cas.
2. Privilégier l'utilisation d'IgSC pour les indications approuvées si disponibles lors de pénurie d'IgIV.
3. Pour les conditions chroniques, lorsque les immunoglobulines sont administrées en traitement d'entretien, tenter de diminuer la dose au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante ou d'espacer la fréquence des traitements en phases jaune et rouge.

L'INESSS recommande d'ajouter une indication, soit le syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant ayant un lien temporel avec la COVID-19, selon les conditions d'usage suivantes :

- Niveau jaune : utilisation prioritaire.
- Niveau rouge : utilisation prioritaire; consulter un rhumatologue pour confirmer le diagnostic; en cas d'échec d'un premier traitement aux IgIV, ne pas répéter le traitement.

Recommandations relatives à la création d'un niveau alternatif de disponibilité des réserves entre le niveau jaune et le niveau rouge

Dans le cadre de gestion des pénuries en Ig, les niveaux de réserves en Ig sont définis comme suit :

- *Niveau vert : les réserves en Ig satisfont à la demande.*
- *Niveau vert lime : les réserves sont réduites ou encore suffisantes mais des signaux indiquent qu'à court terme la demande risque de dépasser les capacités.*
- *Niveau jaune : les réserves d'Ig sont réduites pour une période brève ou prolongée.*
- *Niveau rouge : il y a pénurie grave et prolongée d'Ig.*

Un niveau de disponibilité des réserves entre le niveau jaune et le niveau rouge ne devrait pas être créé.

Toutefois, la définition des niveaux vert lime et jaune pourrait être modifiée selon le contexte particulier qui nécessite la mise en œuvre du cadre de gestion des pénuries en Ig. Dans le contexte actuel de pandémie de la COVID-19 où l'enjeu est un problème d'approvisionnement en Ig, une réduction de l'utilisation de 20 à 50 % des Ig, au lieu de 15 à 50 %, est recommandée pour le niveau jaune. Le niveau vert lime devrait aussi être redéfini selon une réduction d'utilisation des Ig de 5 à 20 %, au lieu 5 à 15 %.

Ces niveaux de disponibilité sont arbitraires, et les seuils de disponibilité des réserves en Ig pourraient être adaptés selon les différentes situations et les nombreux facteurs qui peuvent générer la mise en œuvre du plan de gestion des pénuries en Ig.

Recommandations de mise en œuvre
Afin de limiter l'impact d'une réduction des réserves ou d'une pénurie en Ig pour les personnes qui utilisent ces produits, le MSSS devrait établir les conditions favorables à la diffusion et à l'implantation du cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence au sein du réseau de la santé et des services sociaux du Québec. Le MSSS devrait également s'assurer que les établissements respectent les règles qui y sont proposées afin d'uniformiser les pratiques de prescription entre les prescripteurs et les établissements, de favoriser un usage optimal des Ig et d'assurer un accès juste et équitable pour les personnes qui ont le plus besoin de ce traitement.
Afin de favoriser un usage optimal des Ig, les formulaires normalisés AH-240 et AH-241 devraient être utilisés lors de toute prescription d'IgIV.

SUMMARY

Validation of the management framework for a nonspecific human immunoglobulin shortage

Introduction

During the public health crisis caused by coronavirus disease (COVID-19), production and supply problems might lead to a reduction in immunoglobulin reserves or an immunoglobulin shortage in Québec. In order to manage such a situation, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux 1) to validate the rules proposed by the nonspecific human immunoglobulin (Ig) shortage management framework of the emergency measures plan developed by MSSS's *Direction de la biovigilance et de la biologie médicale* and 2) to determine whether an additional level of reserve availability should be created between the yellow and red levels in the current management framework to better meet the needs associated with the COVID-19 pandemic.

Methodology

The validation of the rules proposed by the nonspecific human immunoglobulin shortage management framework was based on the clinical recommendations in the five immunoglobulin optimal use guides developed outside of the context of the COVID-19 pandemic by INESSS, as well as on contextual information and stakeholders' perspectives regarding the current public health crisis. The guides contain clinical recommendations on the optimal use of immunoglobulins for indications in neurology, hematology, clinical immunology, dermatology and rheumatology. The validation of the information and rules in the immunoglobulin shortage management framework was enhanced by gathering the perspectives of various experts, including clinicians and an ethicist, and took the legislative, regulatory, organizational and economic context specific to Québec into account. The advisability of creating an additional phase between the yellow and red levels was assessed in light of the perspectives of the various stakeholders and on the basis of the contextual data. In addition, as part of this work, a narrative review of the ethical issues surrounding immunoglobulin shortages was conducted.

Results

The rules in the immunoglobulin shortage management framework of the emergency measures plan are optimal for 12 of the 30 indications. However, changes to the conditions of use of immunoglobulins are proposed for the following 18 indications: primary immune deficiencies, including severe immunodeficiency, combined immunodeficiency, combined immunodeficiency with associated or syndromic features, genetically or non-genetically characterized agammaglobulinemia, common variable immune deficiency, hyper-IgM syndrome, isolated primary IgG deficiency, LRBA or

CTL4A deficiency, WHIM syndrome and Good syndrome, hypogammaglobulinemia secondary to hematologic cancer, Kawasaki disease, acute immune thrombocytopenia, chronic immune thrombocytopenia, fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia, immune thrombocytopenia during pregnancy, autoimmune hemolytic anemia, hemolytic disease of the newborn or fetus, autoimmune neutropenia, allogeneic hematopoietic stem cell transplant, parvovirus B19-induced red cell aplasia, Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy, Rasmussen's encephalitis, bullous dermatoses and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. As well, the addition of an indication – multisystem inflammatory syndrome in children temporally associated with COVID-19 – is recommended under the same conditions of use as for Kawasaki disease.

The creation of an additional level of reserve availability between the yellow and red levels does not appear necessary. However, the lime green and yellow levels should be adjusted according to different situations and in light of the many factors that can set the Ig shortage management plan in motion.

Conclusion

The purpose of this report was to provide the MSSS with guidance regarding the rules to be included in the Ig shortage management framework of the emergency measures plan. An examination of the entirety of the data led to the development of recommendations on the indications to be included in the management framework, the conditions of use for each indication, and the reserve availability levels. In addition, several ethical considerations to be taken into account when allocating limited resources were identified. In the event of a decrease in Ig reserve availability or of an Ig shortage, the recommendations in this report will promote fair and equitable use of these products in order to maximize the health and well-being of those who need them in Québec.

Recommendations regarding the content of the Ig shortage management framework of the emergency measures plan in the case of an Ig supply shortage in Québec

The rules proposed by the Ig shortage management framework of the emergency measures plan should remain unchanged for the following 12 indications: post-transfusion purpura, hyperhemolytic syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, acquired hemophilia, myasthenia gravis, dermatomyositis (including the juvenile form), polymyositis, acute disseminated encephalomyelitis, relapsing-remitting multiple sclerosis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, stiff man syndrome, and opsoclonus myoclonus syndrome.

The rules proposed by the Ig shortage management framework of the emergency measures plan should be modified for 18 indications. The recommendations for each of these indications are as follows:

IMMUNOLOGY

- Primary immunodeficiency disorders², which includes severe immunodeficiency, combined immunodeficiency, combined immunodeficiency with associated or syndromic features, genetically or non-genetically characterized agammaglobulinemia, common

variable immunodeficiency, hyper-IgM syndrome, isolated primary IgG deficiency, LRBA or CTL4A deficiency, WHIM syndrome and Good syndrome. Conditions of use:

- Yellow level: Priority use. Refer the patient to an immunologist.
- Red level: Priority use. Lower the IgG target level to be achieved to the minimum as tolerated on a case-by-case basis and refer the patient to an immunologist.
- Secondary hypogammaglobulinemia². Conditions of use:
 - Yellow and red levels: To be considered only in the presence of confirmed secondary hypogammaglobulinemia and in the presence or absence of an infection. Consult an immunologist experienced in the treatment of secondary hypogammaglobulinemias. Lower the IgG target level to be achieved to the minimum as tolerated on a case-by-case basis and with iterative monitoring of serum IgG levels.

RHEUMATOLOGY

- Kawasaki disease. Conditions of use:
 - Yellow level: Priority use.
 - Red level: Priority use. Consult a rheumatologist to confirm the diagnosis. If the initial IVIg treatment fails, do not repeat the treatment.

HEMATOLOGY

- Acute immune thrombocytopenia. Conditions of use:
 - Yellow level: Failure, contraindication or intolerance to steroids and anti-D Ig (e.g., Rh-) AND in the presence of a platelet count $< 10 \times 10^9/l$ or $< 30 \times 10^9/l$ if moderate to severe bleeding OR before emergency surgery OR in the presence of life-threatening bleeding.
 - Red level: Failure, contraindication or intolerance to steroids, anti-D Ig (e.g., Rh-), rituximab and TPO receptor agonists AND in the presence of moderate to severe bleeding AND in the presence of a platelet count $< 30 \times 10^9/l$ OR before emergency surgery OR in the presence of life-threatening bleeding.
- Chronic immune thrombocytopenia. Conditions of use:
 - Yellow level: Failure, contraindication or intolerance to steroids, anti-D Ig (e.g., Rh-), rituximab and TPO receptor agonists AND in the presence of a platelet count $< 10 \times 10^9/l$ OR failure, contraindication or intolerance to steroids and anti-D Ig (e.g., Rh-) AND in the presence of moderate to severe bleeding AND in the presence of a platelet count $< 30 \times 10^9/l$ OR before emergency surgery OR in the presence of life-threatening bleeding.
 - Red level: Failure, contraindication or intolerance to steroids, anti-D Ig (e.g., Rh-), rituximab and TPO receptor agonists AND in the presence of moderate to severe

bleeding AND in the presence of a platelet count $< 30 \times 10^9/l$ OR before emergency surgery.

- Fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia. Conditions of use:
 - Yellow level:
 - Treatment of the mother during pregnancy:
 - Use permitted. Do not exceed 1 g/kg/week.
 - In women with fetal-maternal incompatibility and a history of fetal or neonatal intracranial hemorrhage due to alloimmune thrombocytopenia, a dose of 2 g/kg/week may be considered.
 - Treatment of the newborn:
 - In the presence of life-threatening bleeding or a platelet count $< 25 \times 10^9/l$, when a transfusion of platelets (selected or not selected for the human platelet antigen [HPA]) is not an option;
 - Refer the newborn to a pediatric hematologist, an obstetrician or a neonatologist who specializes in this clinical area.
 - Red level:
 - Treatment of the mother during pregnancy:
 - Use permitted. Do not exceed 1 g/kg/week;
 - In women with fetal-maternal incompatibility and a history of fetal or neonatal intracranial hemorrhage due to alloimmune thrombocytopenia, a dose of 2 g/kg/week can be considered only in the case of contraindication to steroids.
 - Treatment of the newborn:
 - In the presence of life-threatening bleeding or a platelet count $< 25 \times 10^9/l$, when a transfusion of platelets (selected or not selected for the human platelet antigen [HPA]) is not an option.
 - Refer the newborn to a pediatric hematologist, an obstetrician or a neonatologist who specializes in this clinical area.
- Immune thrombocytopenia during pregnancy. Conditions of use:
 - Yellow and red levels: Failure, contraindication or intolerance to steroids AND in the presence of a platelet count $< 30 \times 10^9/l$ AND/OR moderate to severe bleeding, OR in preparation for delivery to achieve a platelet count $\geq 50 \times 10^9/l$ if failure, contraindication or intolerance to steroids OR in the presence of life-threatening bleeding. Re-evaluate the minimum IVIg dose and frequency that achieve a satisfactory clinical response.

- Autoimmune hemolytic anemia. Conditions of use:
 - Yellow level: In the case of failure, contraindication or intolerance to the other therapeutic options and transfusion dependency.
 - Red level: Do not use.
- Hemolytic disease of the newborn or fetus. Conditions of use:
 - Yellow level:
 - Treatment of the mother during pregnancy: Use permitted in the presence of a high risk AND contraindication to intrauterine transfusion.
 - Treatment of the newborn: Use permitted in the case of hyperbilirubinemia due to Rh incompatibility if phototherapy fails. Re-evaluate the minimum IVIg dose and frequency that achieve a satisfactory clinical response.
 - Red level:
 - Treatment of the mother during pregnancy: Use permitted in the presence of a high risk AND contraindication to intrauterine transfusion.
 - Treatment of the newborn: Use permitted in the case of hyperbilirubinemia due to Rh incompatibility if phototherapy fails and if an exchange transfusion is not possible within a reasonable delay. Re-evaluate the minimum IVIg dose and frequency that achieve a satisfactory clinical response.
- Autoimmune neutropenia. Conditions of use:
 - Yellow level: in the case of failure, contraindication or intolerance to the other treatment options.
 - Red level: in the case of failure, contraindication or intolerance to the other treatment options AND in the presence of a severe active infection.
- Allogeneic hematopoietic stem cell transplant^{1 and 2}. Conditions of use:
 - Yellow level: Use permitted in any of the following four circumstances:
 - For a patient being treated with steroids for chronic graft-versus-host disease, GVHD (or acute GVHD that is becoming chronic);
 - In the case of a haploidentical or cord blood transplant;
 - For a patient with severe recurring infections;
 - For a patient with profound hypogammaglobulinemia.
 - Red level: Use permitted for patients with profound hypogammaglobulinemia.
- Parvovirus B19-induced red cell aplasia. Conditions of use:
 - Yellow level: Permitted in the case of failure, contraindication or intolerance to the other treatment options.

- Red level: Permitted in the case of failure, contraindication or intolerance to the other treatment options and in the case of transfusion dependency.

NEUROLOGY

- Guillain-Barré syndrome and its variants, including Miller-Fischer syndrome. Conditions of use:
 - Yellow level: Priority use.
 - Red level: In the case of contraindication, non-availability or intolerance to plasma exchanges.
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Conditions of use:
 - Yellow and red levels:
 - Initial treatment: First line for patients with a moderate or severe disability.
 - Maintenance treatment²: Re-evaluate the minimum IVIg dose that achieves a satisfactory clinical response or reduce the frequency of the treatments. Consult a neurologist.
- Multifocal motor neuropathy. Conditions of use:
 - Yellow and red levels: Priority use³.
- Rasmussen's encephalitis. Conditions of use:
 - Yellow and red levels: In the case of failure, contraindication or intolerance to the other treatment options³. IVIg therapy must be continued if the patient shows disease stability with immunoglobulin.

DERMATOLOGY

- Pemphigus and the group of pemphigoid (mucous membrane pemphigoid, bullous pemphigoid and pemphigoid gestationis). Conditions of use:
 - Yellow and red levels: For patients with a severe form of the disease to achieve rapid remission. In the case of failure, contraindication or intolerance to the other treatment options.
- Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis:
 - Yellow and red levels: The use of IVIg is not recommended.

Footnotes

1. In the red phase, an adjudication committee will be used to evaluate requests that do not meet the criteria and may approve these on a case-by-case basis.
2. Preference should be given to using SCIg for approved indications during an IVIg shortage.
3. For chronic conditions, when immunoglobulin is administered as maintenance therapy, attempt to lower the dose to the minimum that achieves a satisfactory clinical response or reduce the frequency of treatments during the yellow and red phases.

INESSS recommends adding an indication, namely, multisystem inflammatory syndrome in children temporally associated with COVID-19, with the following conditions of use:

- Yellow level: Priority use.
- Red level: Priority use. Consult a rheumatologist to confirm the diagnosis. If the initial IVIg treatment fails, do not repeat the treatment.

Recommendations regarding the creation of an additional level of reserve availability between the yellow and red levels

For the purpose of managing Ig shortages, Ig reserve levels are defined as follows:

- *Green level: The Ig reserves meet the demand.*
- *Lime green level: The Ig reserves have decreased or are still sufficient, but there are signs that the demand could exceed capacity in the short term.*
- *Yellow level: The Ig reserves are low for a brief or prolonged period.*
- *Red level: There is a severe and prolonged Ig shortage.*

A reserve availability level between the yellow level and the red level should not be created.

However, the definitions of the lime green and yellow levels could be modified according to the particular situation that requires launching the Ig shortage management framework. In the current context of the COVID-19 pandemic, for which the issue is an Ig supply problem, a reduction in Ig use of 20 to 50% instead of 15 to 50% is recommended for the yellow level. The lime green level should also be redefined to specify a reduction in Ig use of 5 to 20% instead of 5 to 15%.

These availability levels are arbitrary, and the Ig reserve availability thresholds could be adjusted depending on the situation and the numerous factors that can set the Ig shortage management plan in motion.

Implementation recommendations

To limit the impact of a reduction in Ig reserves or of an Ig shortage on patients who use these products, MSSS should put conditions in place that favour the dissemination and implementation of the Ig shortage management framework of the emergency measures plan within Québec's system of health and social services. MSSS should also ensure institutional compliance with the rules proposed therein in order to standardize prescribing practices among prescribers and institutions, to promote optimal Ig use, and to ensure fair and equitable access for those most in need of this treatment.

To promote optimal Ig use, the standardized AH-240 and AH-241 forms should be used for all IVIg prescriptions.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ADEM	<i>Acute Disseminated Encephalomyelitis</i>
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CIDP	<i>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy</i>
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CMV	Cytomégalovirus
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CTL4-A	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
GB	Syndrome de Guillain-Barré
GUO	Guide d'usage optimal
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
Ig	Préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IgSC	Immunoglobulines sous-cutanées
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LEMS	<i>Lambert-Eaton myasthenic syndrome</i>
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LRBA	<i>LPS Responsive Beige-Like Anchor Protein</i>
MG	<i>Myasthenia gravis</i>
MHNNF	Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NMM	Neuropathie motrice multifocale
Rh	Facteur rhésus
RSV	<i>Respiratory syncytial virus</i>
TAIFN	Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale
TPO	<i>Thrombopoietin</i>
WHIM	<i>Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency and Myelothexis syndrome</i>

INTRODUCTION

Problématique

Les préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques (Ig) sont des produits stables, extraits du plasma humain provenant de dons de sang. Au Québec, les préparations d'Ig sont utilisées dans le traitement de différentes maladies, principalement en immunologie (38,4 %), en neurologie (24,3 %), en hématologie (18,3 %) ainsi que pour d'autres indications (13,5 %) [INSPQ, 2020].

L'organisme à but non lucratif Héma-Québec, sous la responsabilité du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), est le seul organisme habilité à fournir des Ig aux établissements de santé au Québec. Aucun laboratoire de fractionnement n'existant au Canada, Héma-Québec doit s'approvisionner auprès de fournisseurs externes, la plupart établis en Europe ou aux États-Unis. Dans le contexte actuel de pandémie de la COVID-19, des problèmes d'approvisionnement et de production pourraient conduire à une pénurie d'Ig au Québec.

Ainsi, afin de permettre une utilisation efficiente des Ig dans un contexte de pénurie, la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a élaboré un plan des mesures d'urgence qui présente les étapes de préparation préalable et les processus qui doivent s'opérationnaliser lors de la prise en charge d'une situation exceptionnelle pour le système du sang au Québec. Le plan de mesure d'urgence contient également une série d'annexes qui se veulent des guides et des outils mis à la disposition des établissements dans le but d'élaborer leur plan local de mesures d'urgence. L'une de ces annexes (annexe 3), soit le cadre de gestion des pénuries d'Ig, définit les actions auxquelles les établissements de santé au Québec, en collaboration avec leur comité de gestion des pénuries de sang, doivent avoir recours selon le niveau des réserves en Ig, qu'elles soient administrées par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) [MSSS, 2020a]. Le cadre de gestion définit quatre niveaux de disponibilité des réserves : vert, vert lime, jaune et rouge. Le niveau vert signifie que les réserves en Ig satisfont à la demande. Le niveau vert lime signifie que les réserves en Ig sont réduites ou encore suffisantes, mais des signaux indiquent qu'à court terme la demande risque de dépasser les capacités. Le niveau jaune signifie que les réserves en Ig sont réduites pour une période brève ou prolongée. Le niveau rouge signifie qu'il y a une pénurie grave et prolongée d'immunoglobulines.

Contexte de l'amorce des travaux

Afin de pouvoir faire face à une pénurie d'approvisionnement en Ig, le MSSS, à la suggestion du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) 1) de valider les règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence élaboré par la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale du MSSS [MSSS, 2020b], en se basant sur les recommandations cliniques publiées par l'INESSS en dehors du contexte de pandémie de la COVID-19 et

2) de déterminer si un niveau alternatif entre les niveaux jaune et rouge devrait être créé dans le contexte de la présente crise sanitaire.

L'INESSS n'a pas élaboré de recommandations cliniques pour les sept indications suivantes qui se trouvent dans le cadre de gestion des pénuries en Ig : la maladie invasive à streptocoque de groupe A, les infections des voies respiratoires inférieures à CMV et RSV chez des patients immunodéficients, le sepsis néonatal, la méningoencéphalite à entérovirus, la gastroentéocolite infectieuse, l'ophtalmopathie de Graves et les greffes d'organes (rejet humoral ou HLA/ABO-désensibilisation prégreffe). En conséquence, aucune recommandation sur ces indications ne sera formulée dans le cadre des présents travaux.

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Question décisionnelle

Les règles contenues dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence sont-elles optimales dans un contexte d'une réduction des réserves ou d'une pénurie en immunoglobulines au Québec?

1.2. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PIPOH (population à qui s'adresse l'intervention, intervention, professionnels à qui s'adressent les travaux, paramètres d'intérêt (*outcomes*) ainsi que le milieu et le contexte de l'intervention (*health care setting*)).

1. Est-ce que le contenu du cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence devrait être modifié dans un contexte d'une réduction des réserves ou de pénurie d'approvisionnement en immunoglobulines au Québec?
2. Est-ce qu'un niveau alternatif de disponibilité des réserves devrait être créé entre le niveau jaune et le niveau rouge du cadre actuel de gestion des pénuries en immunoglobulines?

1.3. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et des recommandations cliniques publiées

La validation des règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en immunoglobulines humaines non spécifiques a été faite en se basant sur les recommandations cliniques qui se trouvent dans les cinq guides d'usage optimal (GUO) des Ig, publiés ou en cours de publication par l'INESSS dans le domaine de la neurologie [INESSS, 2017a], l'hématologie [INESSS, 2019a], l'immunologie clinique [INESSS, 2020a], la dermatologie [INESSS, 2020b] et la rhumatologie [INESSS, 2021a]. Pour chacun de ces guides, l'INESSS a effectué une analyse et l'appréciation des données scientifiques issues de revues systématiques de la littérature, de l'information contextuelle ainsi que de la perspective des cliniciens. Ainsi, pour chacune des indications ciblées, l'efficacité et l'innocuité des Ig pour traiter les enfants et les adultes atteints d'une des indications ciblées ont été évaluées. Pour ce faire, des revues systématiques ont été effectuées à partir de plusieurs bases de données bibliographiques pour chacune des indications à l'étude, soit 25 en neurologie, 25 en hématologie, 52 en immunologie clinique, 14 en dermatologie et 30 en rhumatologie. Des revues systématiques de guides de pratique clinique, consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices et de tout autre document qui présentait des recommandations cliniques ont également été réalisées afin de déterminer les conditions d'usage des Ig pour chacune des indications évaluées. La méthodologie employée et les résultats des revues systématiques sont présentés dans les états de

connaissances spécifiques à chacune des spécialités médicales [INESSS, 2021b; INESSS, 2020c; INESSS, 2020d; INESSS, 2019b; INESSS, 2017b].

Dans le cadre de ces travaux, une revue narrative portant sur les enjeux éthiques relatifs aux pénuries d'immunoglobulines a été réalisée.

1.4. Recherche et méthodes de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des parties prenantes

1.4.1. Repérage de l'information contextuelle et de la perspective des parties prenantes

La validation des règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig est basée sur les recommandations cliniques présentées dans les GUO sur les immunoglobulines publiés ou en cours de publication par l'INESSS (2021, 2020, 2019, 2017), bonifiées par la perspective de différents experts, soit des cliniciens et un éthicien du comité consultatif, ainsi que par des aspects contextuels propres au Québec. L'évaluation de la pertinence de créer un niveau alternatif entre les niveaux jaune et rouge a été faite selon les perspectives des différentes parties prenantes et d'après l'information contextuelle. Ces informations ont été obtenues principalement par la consultation de différents cliniciens, d'un éthicien et de représentants d'Héma-Québec.

1.4.1.1. Comité consultatif

Un comité consultatif a été mis sur pied pour accompagner l'INESSS dans ses travaux. Ce comité avait pour mandat d'assister l'INESSS afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou une perspective essentielle à la réalisation des travaux. La composition de ce comité est présentée dans les pages liminaires de ce rapport.

1.4.1.2. Comité d'excellence clinique - Usage optimal du médicament (y inclus les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées)

Le comité d'excellence clinique (CEC) - Usage optimal du médicament (y inclus les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées) (UOM-PMNO) a également contribué aux travaux en formulant des commentaires et en indiquant des enjeux cliniques et organisationnels. Ce comité avait pour mandat d'assurer la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS. Sa composition est présentée dans les pages liminaires de ce rapport.

1.4.1.3. Héma-Québec

Une consultation avec des représentants de la direction des produits stables d'Héma-Québec a permis de recueillir de l'information contextuelle, de l'expertise et des opinions sur la gestion des produits labiles au Québec.

1.4.2. Analyse et synthèse de l'information tirée des consultations

La contribution des parties prenantes a été documentée en utilisant des fiches d'interaction ainsi que des comptes rendus de réunion consignés dans un espace de travail commun. Les fiches contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants abordés et les précisions sur le suivi qui a été effectué. Les consultations de groupes ont de plus été enregistrées avec l'accord des participants. Les méthodes de consultation et de délibération privilégiées ainsi que le processus décisionnel qui a mené aux conclusions ont aussi été documentés.

1.4.3. Respect de la confidentialité et du code d'éthique

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme pour protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et les collaborateurs qui ont participé aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

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

Toutes les personnes qui ont collaboré à ce dossier ont déclaré les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elles ont également déclaré les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les formulaires de déclaration remplis ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, lesquels ont permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. Aucune modalité particulière n'a dû être appliquée dans le cadre du présent dossier. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles a été divulgué publiquement dans les pages liminaires du présent rapport, par souci de transparence.

1.5. Processus et méthode d'élaboration des recommandations

La validation des règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en immunoglobulines [MSSS, 2020b] a été faite par le comité consultatif. Ainsi, pour chacune des indications présentes dans le cadre de gestion, un tableau qui contenait 1) une section avec les règles associées à chacune des indications et 2) une section qui a permis aux membres du comité d'inscrire leur accord ou leur désaccord par rapport à ces règles ainsi que de consigner leurs commentaires et suggestions a été envoyé par voie électronique aux membres du comité consultatif. Des consignes précises et la documentation pertinente, soit l'ensemble des documents réalisés par l'INESSS portant sur l'usage optimal des Ig, ont été mises à la disposition des membres du comité.

Les membres du comité consultatif ont transmis leur évaluation, commentaires et suggestions à l'équipe de l'INESSS. Cette dernière a compilé l'information dans une grille qui a été élaborée à cette fin. Les aspects pour lesquels il y a présence d'un consensus et d'un dissensus ont été précisés. Un consensus a été obtenu s'il y avait approbation d'un aspect par tous les membres du comité. De plus, les commentaires et suggestions ont été analysés.

Les membres du comité consultatif ont par la suite échangé, dans un processus informel, sur les éléments pour lesquels une absence de consensus a été identifiée. Cet échange a été tenu par le biais de la plateforme collaborative MS Teams. L'équipe de l'INESSS a compilé les nouvelles évaluations ainsi que les commentaires et suggestions. Puis, les membres du comité se sont prononcés à nouveau par courriel sur les informations qui devraient se trouver dans le cadre de gestion des pénuries en immunoglobulines. Les règles qui ont obtenu l'unanimité des membres du comité consultatif ont été retenues. À défaut d'un consensus de 100 % sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une règle, celle-ci a été retirée, reformulée ou rediscutée avec les membres du comité consultatif.

La validation a été effectuée en considérant les données scientifiques (recommandations incluses dans les GUO sur les Ig), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec.

Le processus de validation a nécessité l'examen, avec le comité consultatif, de la portée des règles spécifiques à respecter selon les indications reconnues pour l'administration des Ig, de leur application à la population cible et des répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

À la suite des rencontres, l'avis qui comporte des recommandations sur le cadre de gestion des pénuries en Ig a été envoyé par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires. Il a ensuite été envoyé aux lecteurs externes et aux membres du CEC-UOM-PMNO.

1.6. Validation par les pairs

L'avis a été envoyé à trois lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale du document. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur engagement dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec. Le nom et l'affiliation des lecteurs externes sont présentés dans les pages liminaires du rapport en soutien. Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final, le cas échéant.

2. RÉSULTATS

2.1. Validation du cadre de gestion des pénuries en immunoglobulines

La question d'évaluation 1 avait pour objectif de valider les règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en immunoglobulines humaines non spécifiques du plan des mesures d'urgence élaboré par la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale du MSSS [MSSS, 2020b], en se basant sur les recommandations cliniques de l'INESSS.

À la lumière des recommandations concernant l'usage optimal des Ig et de la perspective des cliniciens, les membres du comité consultatif ont estimé que les conditions d'usage dans un contexte de pénurie en Ig doivent être modifiées pour 18 indications sur un total de 30 (voir le [tableau A-1](#) de l'annexe A). En ce qui concerne les cinq indications en infectiologie, la maladie auto-immune d'ophtalmopathie de Graves et les greffes d'organes (rejet humoral ou HLA/ABO-désensibilisation prégreffe), l'INESSS ne peut prendre position sur les modifications à apporter au cadre de gestion, car aucune évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des IgIV ou des IgSC pour traiter ces indications n'a été réalisée jusqu'à ce jour.

Concernant le domaine de l'immunologie, les membres du comité consultatif ont indiqué qu'il était primordial que la formulation des indications ainsi que les conditions d'usage des IgIV soient harmonisées avec les recommandations présentées dans le GUO sur les Ig en immunologie clinique (voir le [tableau A-1](#) de l'annexe A) [INESSS, 2020a]. Plus particulièrement, les experts jugent que l'usage des IgIV doit être permis pour les personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire, en raison de la gravité de leur condition de santé et de l'absence d'un traitement alternatif aux Ig. Afin de permettre un usage efficient des ressources limitées en Ig, les experts recommandent la prescription de la dose minimale efficace, selon la condition clinique de chaque personne atteinte d'un déficit immunitaire primaire. Dans un contexte de niveau jaune ou rouge de disponibilité des Ig, les membres du comité consultatif préconisent de référer ces personnes à un immunologue afin de confirmer le diagnostic et de réévaluer la posologie du traitement aux IgIV, permettant ainsi une utilisation plus efficiente des ressources limitées en immunoglobulines. Il est à noter que le terme « déficit immunitaire primitif » est également couramment employé pour décrire un déficit immunitaire primaire. En outre, ces deux termes sont interchangeables.

En ce qui concerne l'indication d'hypogammaglobulinémie secondaire, les membres du comité recommandent de conserver l'usage des IgIV, même dans un contexte de pénurie extrême en Ig, en raison de la gravité de la condition de santé de ces personnes (voir le [tableau A-1](#) de l'annexe A). Les experts suggèrent donc d'ajuster les conditions d'usage pour cette indication avec celles formulées pour les déficits immunitaires primaires, surtout en ce qui a trait à la dose et à la fréquence des traitements aux IgIV.

En ce qui concerne le domaine de la rhumatologie, les membres du comité consultatif ont exprimé leur accord avec les conditions d'usage pour traiter la maladie de Kawasaki. Toutefois, les experts ne recommandent pas un deuxième traitement aux IgIV après l'échec d'un premier traitement durant un niveau rouge de disponibilité des réserves en Ig. Plusieurs options de traitement peuvent être considérées pour les enfants qui développent une résistance aux Ig. Néanmoins, les preuves de l'efficacité de ces traitements, dont un deuxième traitement aux IgIV, restent encore limitées en raison du manque d'essais cliniques à répartition aléatoire suffisamment puissants [INESSS, 2021b; McCrindle *et al.*, 2017; Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease, 2014]. Tout comme pour le domaine de l'immunologie, les experts recommandent de consulter un rhumatologue dans le but de confirmer le diagnostic et de réévaluer le traitement après un premier échec aux IgIV. Dans le contexte actuel de pandémie de la COVID-19, les experts préconisent d'ajouter une indication dans le cadre de gestion des pénuries en Ig, soit le syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant ayant un lien temporel avec la COVID-19, selon les mêmes conditions d'usage que pour la maladie de Kawasaki.

À propos des indications du domaine de l'hématologie, les membres du comité ont exprimé globalement leur accord avec les conditions d'usage élaborées par le MSSS pour la majorité des indications hématologiques. Néanmoins, les experts ont formulé plusieurs propositions de modifications afin de permettre un usage efficient des ressources limitées en IgIV dans un contexte de diminution des réserves ou de pénurie en immunoglobulines. En outre, les membres du comité consultatif ont exprimé leur inquiétude devant le fait de ne pas envisager l'usage des IgIV pour les personnes qui ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et qui présentent une hypogammaglobulinémie ou une agammaglobulinémie, durant les niveaux jaune et rouge de pénurie en Ig, ce qui pourrait compromettre la survie de ces personnes. Les experts recommandent donc l'usage des IgIV pour les personnes qui ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et présentent une hypogammaglobulinémie profonde.

Concernant le domaine de la neurologie, les membres du comité mettent en exergue que l'efficacité des IgIV et celle des échanges plasmatiques est comparable pour traiter un syndrome de Guillain-Barré ou une myasthénie grave [INESSS, 2017a]. Les experts recommandent d'indiquer dans le cadre de gestion des pénuries en Ig que l'efficacité des IgIV est identique à celle des échanges plasmatiques pour traiter le syndrome de Guillain-Barré ou la myasthénie grave et que ces deux options thérapeutiques doivent être prises en considération selon les ressources disponibles. Néanmoins, des enjeux organisationnels et économiques doivent être pris en compte lors de l'élaboration de cette recommandation, surtout en ce qui concerne la disponibilité du matériel de plasmaphérèse dans certaines régions éloignées du Québec. L'utilisation des IgSC est maintenant reconnue pour traiter la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, comme traitement d'entretien [CSL Behring Canada, 2020]. Les membres du comité consultatif proposent d'ajouter, pour la polyneuropathie démyélinisante

inflammatoire chronique, la [note de bas de tableau 2](#) « Privilégier l'utilisation d'IgSC pour les indications approuvées si disponibles lors de pénurie d'IgIV », élaborée par le MSSS.

En ce qui concerne le domaine de la dermatologie, les membres du comité recommandent l'usage des IgIV pour traiter le pemphigus et le groupe des pemphigoïdes, même dans un contexte de pénurie en Ig, particulièrement chez les personnes qui présentent une forme sévère de la maladie ou qui ne répondent pas assez vite aux traitements standards, surtout lorsque le risque de morbidité ou de mortalité chez ces personnes est élevé. Les experts proposent d'harmoniser la formulation des indications dermatologiques ainsi que les conditions d'usage des IgIV avec les recommandations cliniques publiées dans le GUO sur l'usage optimal des Ig en dermatologie (voir le [tableau A-1](#) de l'annexe A) [INESSS, 2020b]. Comme indiqué dans le GUO sur les Ig en dermatologie, les IgIV ne sont pas recommandées pour traiter un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique, au vu des preuves scientifiques limitées de l'efficacité des Ig pour traiter ces deux maladies dermatologiques (voir le [tableau A-1](#) de l'annexe A) [INESSS, 2020b]. À la suite des discussions, les membres du comité estiment qu'il est primordial que les traitements alternatifs aux Ig soient identifiés et leur accès facilité pour toutes les indications qui présentent des conditions d'usage restreintes lorsque la disponibilité des réserves en Ig est limitée (voir le [tableau A-1](#) de l'annexe A).

Pour finir, les membres du comité précisent qu'il est important d'implanter le plus rapidement possible, dans tous les centres hospitaliers du Québec, l'usage des formulaires normalisés AH-240 et AH-241 pour toute prescription d'IgIV afin de permettre une répartition optimale des ressources en immunoglobulines.

2.2. Création d'un autre niveau de disponibilité des réserves

Le cadre de gestion des pénuries en Ig définit le type d'action auxquelles les établissements de santé, en collaboration avec leur comité de gestion des pénuries de sang, doivent avoir recours selon les quatre niveaux de réserves en Ig. Les principes généraux relatifs à ces quatre niveaux ainsi que leur définition sont indiqués dans le cadre de gestion des pénuries en Ig, comme suit :

- Niveau vert : les réserves en Ig satisfont à la demande.
 - Suivre les recommandations de meilleures pratiques disponibles et en vigueur dans l'établissement et au niveau provincial en ce qui a trait à l'utilisation des Ig (indications, guide d'usage optimal et doses).
 - Utiliser un calculateur de la dose pour ajuster la dose en fonction du poids idéal de l'utilisateur.

- Niveau vert lime : les réserves sont réduites ou encore suffisantes, mais des signaux indiquent qu'à court terme la demande risque de dépasser les capacités.
 - Une réduction de l'utilisation de 5 à 15 % est attendue : arrondir à la baisse les fréquences et les doses des traitements en Ig; maintenir l'inventaire minimal requis à la banque du sang.
- Niveau jaune : les réserves d'Ig sont réduites pour une période brève ou prolongée.
 - Une réduction de l'utilisation de 15 à 50 % est attendue : utiliser seulement dans les circonstances cliniques où il n'y a pas de solution de rechange; utiliser seulement pour les indications reconnues. Ces indications sont tirées des guides d'usage optimal et des monographies; utiliser la dose minimale aux intervalles maximaux jugés efficaces; ne jamais utiliser dans des circonstances cliniques où aucun avantage évident pour le patient n'a été démontré.
- Niveau rouge : il y a pénurie grave et prolongée d'Ig.
 - Une réduction de l'utilisation de plus de 50 % est attendue : utiliser uniquement dans des circonstances cliniques où la vie du patient est en danger; utiliser pour les indications où un avantage évident pour le patient a été démontré et où il n'y a pas d'alternative; faire approuver chaque cas et chaque dose par un comité de pairs officiellement constitué.

La question d'évaluation 2 avait pour objectif de déterminer si un niveau alternatif de disponibilité des réserves devrait être créé entre les niveaux jaune et rouge du cadre actuel de gestion des pénuries en immunoglobulines. À la lumière de l'information contenue dans le cadre de gestion des pénuries en Ig et des discussions, les membres du comité ne recommandent pas la création d'un niveau supplémentaire, car l'élaboration des conditions d'usage pour un niveau alternatif entre les niveaux jaune et rouge est jugée, selon eux, trop complexe d'un point de vue clinique. Néanmoins, les experts du comité consultatif expriment leur inquiétude à propos de l'envergure du niveau jaune préalablement définie dans le cadre de gestion comme une réduction de l'utilisation de 15 à 50 % des Ig en raison d'une diminution des réserves en Ig pour une période brève ou prolongée. Ils suggèrent plutôt de modifier les seuils de réduction d'utilisation des Ig pour les niveaux vert lime et jaune afin de permettre un usage efficient des ressources limitées en Ig. Dans le contexte actuel, des problèmes d'approvisionnement associés à la pandémie de la COVID-19 pourraient conduire à une réduction des réserves disponibles en Ig ou même à une pénurie. Une redéfinition du niveau jaune comme une réduction d'utilisation de 20 à 50 % des Ig, au lieu de 15 à 50 %, serait plus prudente, car elle permettrait de mieux gérer la pénurie en Ig et de mieux conscientiser les cliniciens à propos de la gravité de la situation. La conservation du seuil d'origine, soit de 15 à 50 %, semble également pertinente dans un tel contexte, selon les experts du comité consultatif. Néanmoins, si les changements implantés avec le niveau vert lime restent pérennes dans le futur, la marge de manœuvre pour accommoder les besoins sera limitée. Cette option permettra un accès plus étendu aux

soins et de maximiser la santé et le bien-être des personnes qui en ont besoin au Québec, dans un contexte de réduction grave des réserves disponibles ou de pénurie en immunoglobulines qui serait liée au contexte particulier actuel de pandémie de la COVID-19, tout en permettant une meilleure gestion des ressources limitées en Ig.

Il est important de souligner que ces niveaux de disponibilité sont arbitraires et que les seuils de disponibilité des réserves en Ig pourraient être adaptés selon les différentes situations et selon les nombreux facteurs qui peuvent générer la mise en œuvre du plan de gestion des pénuries en Ig. Une définition juste du niveau jaune en fonction de la cause des réductions de la disponibilité des Ig permettra d'éviter l'activation du niveau rouge si les mesures du niveau jaune sont bien implantées. La modification des seuils de disponibilité des réserves en Ig a été discutée avec les représentants d'Héma-Québec, qui ont exprimé leur accord avec la proposition.

De plus, les membres du comité consultatif tiennent également à souligner la nécessité de fournir en tout temps les ressources nécessaires aux banques de sang afin de permettre l'évaluation et la confirmation des prescriptions d'IgIV selon les conditions d'usage durant le niveau jaune de disponibilité des réserves en Ig, décrit dans le cadre de gestion.

2.3. Contexte éthique d'une réponse à une pénurie en immunoglobulines

Une revue narrative sur les enjeux éthiques relatifs aux pénuries d'immunoglobulines a été réalisée. À la suite de cette recherche, une seule publication a pu être repérée sur ce sujet particulier [Boulis *et al.*, 2002]. Les auteures de cet article reviennent sur les origines de la pénurie d'IgIV en 1997 aux États-Unis, ainsi que sur les réponses qui ont été apportées à cette problématique, basées sur plusieurs concepts éthiques [Boulis *et al.*, 2002]. Boulis et ses collaborateurs citent le document de positionnement de l'American Medical Association publié en 1995, contenant des concepts éthiques à prendre en considération lors de l'attribution d'organes et de médicaments rares. Ce document précise que les ressources limitées doivent être distribuées en fonction des besoins des personnes, selon les principes d'utilité (réaliser le bien le plus possible avec des ressources limitées) et de proportionnalité (répartir en fonction des avantages relatifs). Selon Boulis et ses collaborateurs, ce besoin peut se présenter en trois éléments principaux, soit la probabilité que le patient puisse bénéficier de la ressource limitée, l'ampleur de cet avantage ainsi que de l'existence ou de la disponibilité d'un traitement alternatif qui présente un bénéfice clinique [Boulis *et al.*, 2002]. Toutefois, les auteurs précisent que ces concepts peuvent être tributaires de la situation unique d'une personne (pronostic vital compromis). Le principe d'urgence associé au besoin d'une personne d'être traitée est également discuté dans cet article, soit le critère d'urgence qui donne la priorité aux personnes les plus susceptibles d'être lésées si elles devaient attendre la ressource [Boulis *et al.*, 2002]. Ce concept se traduit dans la pratique, par exemple lors du triage des personnes aux urgences selon la gravité de leur maladie, et il doit être considéré en cas de pénurie grave d'un médicament. Les auteurs décrivent

également le principe de conservation, soit la prise en considération de la quantité d'IgIV à administrer dans un contexte de rationnement des ressources limitées, du report de certains traitements ou de l'allongement de la période entre deux cycles de traitement aux Ig [Boulis *et al.*, 2002].

Bien que le cadre de gestion des pénuries d'Ig du plan des mesures d'urgence du système de sang ne propose pas de réflexion éthique particulière sur la question, il est utile de rappeler le passage suivant tiré de l'annexe 2B du même plan de mesure concernant l'objectif lié à la mise en application d'un tel cadre de gestion : « L'objectif des recommandations qui suivent est d'assurer l'équité et la transparence dans l'attribution de transfusions sanguines aux Québécois, le tout dans le respect des règles de l'éthique médicale, de façon à sauver le plus grand nombre de vies, à réduire la souffrance au minimum et à optimiser l'utilisation des produits de remplacement chez les patients ne pouvant recevoir une transfusion sanguine en raison de réserves insuffisantes » [MSSS, 2020b]. Le processus de révision réalisé par l'INESSS a été réalisé dans cet esprit.

DISCUSSION

Principaux constats

L'appréciation des données scientifiques et contextuelles ainsi que la perspective des différentes parties prenantes ont permis d'arriver aux constats suivants.

- Aucune modification aux conditions d'usage des Ig ne devrait être apportée pour les 12 indications suivantes : le purpura post-transfusionnel, le syndrome hyper hémolytique, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, l'hémophilie acquise, la myasthénie grave, la dermatomyosite, la polymyosite, l'encéphalomyélite aiguë disséminée, la sclérose en plaques rémittente, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, le syndrome de l'homme raide et le syndrome opsomyclonique.
- Les conditions d'usage des Ig devraient être modifiées pour les 18 indications suivantes : les déficits immunitaires primaires comprenant le déficit immunitaire sévère, le déficit immunitaire combiné, le déficit immunitaire combiné avec caractéristique associée ou syndromique, l'agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non, le déficit immunitaire commun variable, le syndrome d'hyper IgM, le déficit isolé en IgG primaire, le déficit en LRBA ou en CTL4A, le syndrome de WHIM et le syndrome de Good; les hypogammaglobulinémies secondaires à un cancer hématologique, la maladie de Kawasaki, la thrombopénie immune aiguë, la thrombopénie immune chronique, la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale, la thrombopénie immune durant la grossesse, l'anémie hémolytique auto-immune, la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, la neutropénie auto-immune, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19, le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, la neuropathie motrice multifocale, l'encéphalite de Rasmussen, les dermatoses bulleuses et le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique. Les détails des modifications aux conditions d'usage pour ces 18 indications sont présentés au [tableau A-1](#) de l'annexe A.
- Une indication, soit le syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant ayant un lien temporel avec la COVID-19, devrait être ajoutée dans le cadre de gestion des pénuries en Ig, selon les mêmes conditions d'usage que celles élaborées pour la maladie de Kawasaki.
- La création d'un niveau alternatif de disponibilité des réserves en Ig entre les niveaux jaune et rouge du cadre de gestion ne s'avère pas nécessaire. Toutefois, le seuil de disponibilité des réserves en Ig pour les niveaux vert lime et jaune devrait être redéfini selon les différentes situations et au vu des nombreux facteurs qui peuvent générer la mise en œuvre du plan de gestion des pénuries en immunoglobulines.

Forces et limites

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend l'appréciation des données scientifiques et de l'information contextuelle ainsi que la perspective de cliniciens qui détiennent une expertise dans le suivi de personnes atteintes d'une pathologie nécessitant la prescription d'Ig. Les données scientifiques proviennent des travaux élaborés par l'INESSS lors de la publication des cinq guides d'usage optimal sur les Ig en neurologie, hématologie, immunologie clinique, dermatologie et rhumatologie [INESSS, 2021a; INESSS, 2020a; INESSS, 2020b; INESSS, 2019a; INESSS, 2017a]. À ces données se sont ajoutées la perspective des membres du comité consultatif, qui a permis d'analyser les données contextuelles. 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.

La principale limite de cette évaluation est qu'aucune recommandation n'a pu être élaborée pour les cinq indications dans le domaine de l'infectiologie, soit la maladie invasive à streptocoque de groupe A, les infections des voies respiratoires à CMV et RSV chez les patients immunodéficients, le sepsis néonatal, la méningoencéphalite à entérovirus et la gastroentéocolite infectieuse, ainsi que pour l'ophtalmopathie de Graves et les greffes d'organe dans un contexte de rejet de greffe ou la désensibilisation prégreffe HLA/ABO, en raison de l'absence de travaux élaborés par l'INESSS sur l'usage optimal des IgIV ou des IgSC pour traiter ces sept indications. Aucune consultation avec des patients n'a pu être réalisée compte tenu de l'échéancier serré associé à ces travaux.

Impact clinique de ces travaux

L'objectif de ces travaux est d'assurer un accès juste et équitable aux immunoglobulines pour les personnes qui ont le plus besoin de ce traitement. Il était donc important de prioriser l'accès à ce produit pour les personnes qui dépendent des Ig pour survivre et pour lesquelles aucun autre traitement n'existe aujourd'hui, comme les personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou d'une hypogammaglobulinémie secondaire. Dans un contexte de réduction des réserves disponibles ou de pénurie en Ig, les personnes pour qui le traitement aux Ig apporte un bénéfice clinique et pour lesquelles un traitement alternatif existe devraient avoir un accès limité aux Ig. Dans le cadre d'une diminution de la disponibilité des réserves ou d'une pénurie d'Ig, ces travaux pourraient permettre une utilisation judicieuse de ces produits, afin de maximiser la santé et le bien-être des personnes qui en ont besoin au Québec.

Implantation et retombées au niveau du système de santé

Ces travaux ont permis de recommander des modifications concernant les règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig, rédigé par le MSSS, de manière à pouvoir faire face à une pénurie d'approvisionnement en immunoglobulines. Toutefois, le MSSS devrait s'assurer de la diffusion du cadre de gestion au sein du réseau de la santé et des services sociaux du Québec, afin de limiter l'impact d'une diminution de la disponibilité des réserves ou d'une pénurie d'Ig sur l'accès de ces produits pour les

personnes qui en ont le plus besoin. Il devrait également s'assurer que les établissements respectent les règles qui y sont proposées afin d'uniformiser les pratiques de prescriptions entre les prescripteurs et les établissements et de s'assurer de l'équité entre les usagers. L'Institut national de santé publique (INSPQ) effectue chaque année un suivi de l'utilisation des Ig au Québec, selon différents indicateurs, à l'aide des données saisies dans le système *Trace Line*. Ces données sont fournies au MSSS et au CCNMT, et elles permettront d'évaluer l'impact de ces travaux.

Impacts économiques de ces travaux

Les préparations d'Ig sont des produits stables, extraits du plasma humain par un procédé de fractionnement coûteux. Au Québec, l'usage des Ig est en constante croissance depuis plusieurs années [Santé Canada, 2018]. En s'assurant un usage optimal des Ig par le respect des conditions d'usage définies dans le cadre de gestion des pénuries en Ig élaboré par le MSSS, l'augmentation des coûts associés à leur utilisation pourrait potentiellement être limitée, tout en permettant une répartition efficiente des ressources en immunoglobulines. Ce défi deviendra particulièrement important si l'on estime qu'une augmentation substantielle des coûts pourrait découler des problèmes d'approvisionnement liés au contexte particulier actuel de pandémie de la COVID-19, lors du prochain appel d'offres concernant les Ig qui devra être tenu en 2021.

RECOMMANDATIONS

Les recommandations présentées dans cet avis ont pour objectif d'orienter le MSSS quant aux règles à inclure dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence élaboré par la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale [MSSS, 2020b]. Pour chacune des indications incluses dans les domaines de l'immunologie, la rhumatologie, l'hématologie, la neurologie et la dermatologie du plan de gestion des pénuries en Ig, l'INESSS a formulé une recommandation. Ces recommandations sont présentées ci-dessous et à l'annexe A, avec la justification et le taux de consensus.

Recommandations relatives au contenu du cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence, dans un contexte de pénurie d'approvisionnement en Ig au Québec

Les règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig dans le plan des mesures d'urgence devraient demeurer inchangées pour les 12 indications suivantes : le purpura post-transfusionnel, le syndrome hyper hémolytique, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, l'hémophilie acquise, la myasthénie grave, la dermatomyosite (dont juvénile), la polymyosite, l'encéphalomyélite aigüe disséminée, la sclérose en plaques rémittente, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, le syndrome de l'homme raide et le syndrome opsomyclonique.

Les règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence devraient être modifiées pour 18 indications. Les recommandations pour chacune de ces indications sont les suivantes :

IMMUNOLOGIE

- Déficit immunitaire primaire² qui comprend le déficit immunitaire sévère, le déficit immunitaire combiné, le déficit immunitaire combiné avec caractéristique associée ou syndromique, l'agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non, le déficit immunitaire commun variable, le syndrome d'hyper IgM, le déficit isolé en IgG primaire, le déficit en LRBA ou en CTL4A, le syndrome de WHIM et le syndrome de Good, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : utilisation prioritaire; référer à un immunologue.
 - Niveau rouge : utilisation prioritaire; diminuer la cible d'IgG à atteindre au minimum selon la tolérance, au cas par cas; référer à un immunologue.
- Hypogammaglobulinémie secondaire², conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge : à ne considérer qu'en présence d'une hypogammaglobulinémie secondaire avérée et en présence ou non d'une infection; consulter un immunologue qui détient une expérience dans le domaine du traitement des hypogammaglobulinémies secondaires; diminuer la cible d'IgG à atteindre au minimum selon la tolérance, au cas par cas, et avec un suivi itératif du taux d'IgG sérique.

RHUMATOLOGIE

- Maladie de Kawasaki, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : utilisation prioritaire.
 - Niveau rouge : utilisation prioritaire; consulter un rhumatologue pour confirmer le diagnostic; en cas d'échec d'un premier traitement aux IgIV, ne pas répéter le traitement.

HÉMATOLOGIE

- Thrombopénie immune aiguë, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes et aux anti-D (ex. : Rh -) ET en présence d'un taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$ ou $< 30 \times 10^9/l$ si saignement modéré à sévère OU avant une chirurgie urgente OU en présence d'un saignement potentiellement mortel.
 - Niveau rouge : échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, Ig anti-D (ex. : Rh -), au rituximab et aux agonistes des récepteurs de la TPO ET en présence d'un saignement modéré à sévère ET en présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ OU avant une chirurgie urgente OU en présence d'un saignement potentiellement mortel.
- Thrombopénie immune chronique, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, Ig anti-D (ex. : Rh -), au rituximab et aux agonistes des récepteurs de la TPO ET en présence d'un taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$ OU échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, Ig anti-D (ex. : Rh -) ET en présence d'un saignement modéré à sévère ET en présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ OU avant une chirurgie urgente OU en présence d'un saignement potentiellement mortel.
 - Niveau rouge : échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, Ig anti-D (ex. : Rh -), au rituximab et aux agonistes des récepteurs de la TPO ET en présence d'un saignement modéré à sévère ET en présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ OU avant une chirurgie urgente.
- Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale, conditions d'usage :
 - Niveau jaune :
 - Traitement chez la mère durant la grossesse :
 - Utilisation permise; ne pas dépasser 1 g/kg/semaine;
 - Chez les femmes présentant une incompatibilité fœto-maternelle et avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale ou néonatale associée à une thrombopénie allo-immune, la dose de 2 g/kg/semaine peut être considérée.

- Traitement chez le nouveau-né :
 - En présence d'un saignement potentiellement mortel ou d'un taux de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$, lorsqu'une transfusion de plaquettes (sélectionnées ou non pour l'antigène de plaquettes humaines [HPA]) n'est pas possible;
 - Référer à un hématologue pédiatre, un obstétricien ou un néonatalogiste spécialisé dans le domaine.
- Niveau rouge :
 - Traitement chez la mère durant la grossesse :
 - Utilisation permise; ne pas dépasser 1 g/kg/semaine;
 - Chez les femmes présentant une incompatibilité fœto-maternelle et avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale ou néonatale associée à une thrombopénie allo-immune, la dose de 2 g/kg/semaine peut être considérée seulement en cas de contre-indication aux stéroïdes.
 - Traitement chez le nouveau-né :
 - En présence d'un saignement potentiellement mortel ou d'un taux de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$, lorsqu'une transfusion de plaquettes (sélectionnées ou non pour l'antigène de plaquettes humaines [HPA]) n'est pas possible;
 - Référer à un hématologue pédiatre, un obstétricien ou un néonatalogiste spécialisé dans le domaine.
- Thrombopénie immune durant la grossesse, conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge : échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes ET en présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ ET/OU saignement modéré à sévère, OU en préparation à l'accouchement pour atteindre un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ si échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes OU en présence d'un saignement potentiellement mortel; réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.
- Anémie hémolytique auto-immune, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques et dépendance transfusionnelle.
 - Niveau rouge : pas d'utilisation.
- Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, conditions d'usage :
 - Niveau jaune :
 - Traitement chez la mère en grossesse : utilisation permise en présence d'un risque élevé ET contre-indication de transfusion intra-utérine;

- Traitement chez le nouveau-né : utilisation permise en cas d'hyperbilirubinémie secondaire à incompatibilité Rh si échec de la photothérapie; réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.
- Niveau rouge :
 - Traitement chez la mère en grossesse : utilisation permise en présence d'un risque élevé ET contre-indication de transfusion intra-utérine;
 - Traitement chez le nouveau-né : utilisation permise en cas d'hyperbilirubinémie secondaire à une incompatibilité Rh si échec de la photothérapie et si l'échange transfusionnel n'est pas possible dans un délai raisonnable; réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.
- Neutropénie auto-immune, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.
 - Niveau rouge : en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques ET en présence d'une infection sévère active.
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques^{1 et 2}, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : utilisation permise dans l'une ou l'autre de ces quatre conditions :
 - Chez les personnes sous traitement avec des stéroïdes pour une maladie du greffon contre l'hôte chronique (ou aiguë qui se chronicise);
 - Dans le cas d'une greffe haplo-identique ou effectuée à partir de sang de cordon;
 - Chez les personnes avec des infections récurrentes sévères;
 - Chez les personnes avec une hypogammaglobulinémie profonde.
 - Niveau rouge : utilisation permise chez les personnes avec une hypogammaglobulinémie profonde.
- Aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : permise en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques.
 - Niveau rouge : permise en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques et en cas de dépendance transfusionnelle.

NEUROLOGIE

- Syndrome de Guillain-Barré ou variantes dont le syndrome de Miller-Fischer, conditions d'usage :
 - Niveau jaune : utilisation prioritaire.

- Niveau rouge : en cas de contre-indication, non-disponibilité ou intolérance aux échanges plasmatiques.
- Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge :
 - Traitement initial : en première intention pour les patients ayant une incapacité modérée ou sévère;
 - Traitement d'entretien² : réévaluer la dose au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante ou espacer la fréquence des traitements; consulter un neurologue.
- Neuropathie motrice multifocale, conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge : utilisation prioritaire³.
- Encéphalite de Rasmussen, conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge : en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques³; le traitement aux IgIV doit être poursuivi si les personnes présentent une stabilisation de la maladie grâce aux Ig.

DERMATOLOGIE

- Pemphigus et groupe des pemphigoïdes (pemphigoïde des muqueuses, pemphigoïde bulleuse et pemphigoïde gestationnelle), conditions d'usage :
 - Niveaux jaune et rouge : chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie, pour obtenir une rémission rapide; en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.
- Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique :
 - Niveaux jaune et rouge : l'usage des IgIV n'est pas recommandé.

Note bas de tableau :

1. En phase rouge, un comité d'adjudication servira à évaluer les demandes qui ne répondent pas aux critères et pourra les approuver au cas par cas.
2. Privilégier l'utilisation d'IgSC pour les indications approuvées si disponibles lors de pénurie d'IgIV.
3. Pour les conditions chroniques, lorsque les immunoglobulines sont administrées en traitement d'entretien, tenter de diminuer la dose au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante ou d'espacer la fréquence des traitements en phases jaune et rouge.

L'INESSS recommande d'ajouter une indication, soit le syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant ayant un lien temporel avec la COVID-19, selon les conditions d'usage suivantes :

- Niveau jaune : utilisation prioritaire.
- Niveau rouge : utilisation prioritaire; consulter un rhumatologue pour confirmer le diagnostic; en cas d'échec d'un premier traitement aux IgIV, ne pas répéter le traitement.

Recommandations relatives à la création d'un niveau alternatif de disponibilité des réserves entre le niveau jaune et le niveau rouge

Dans le cadre de gestion des pénuries en Ig, les niveaux de réserves en Ig sont définis comme suit :

- *Niveau vert : les réserves en Ig satisfont à la demande.*
- *Niveau vert lime : les réserves sont réduites ou encore suffisantes mais des signaux indiquent qu'à court terme la demande risque de dépasser les capacités.*
- *Niveau jaune : les réserves d'Ig sont réduites pour une période brève ou prolongée.*
- *Niveau rouge : il y a pénurie grave et prolongée d'Ig.*

Un niveau de disponibilité des réserves entre le niveau jaune et le niveau rouge ne devrait pas être créé.

Toutefois, la définition des niveaux vert lime et jaune pourrait être modifiée selon le contexte particulier qui nécessite la mise en œuvre du cadre de gestion des pénuries en Ig. Dans le contexte actuel de pandémie de la COVID-19 où l'enjeu est un problème d'approvisionnement en Ig, une réduction de l'utilisation de 20 à 50 % des Ig, au lieu de 15 à 50 %, est recommandée pour le niveau jaune. Le niveau vert lime devrait aussi être redéfini selon une réduction d'utilisation des Ig de 5 à 20 %, au lieu 5 à 15 %.

Ces niveaux de disponibilité sont arbitraires, et les seuils de disponibilité des réserves en Ig pourraient être adaptés selon les différentes situations et les nombreux facteurs qui peuvent générer la mise en œuvre du plan de gestion des pénuries en Ig.

Recommandations de mise en œuvre

Afin de limiter l'impact d'une réduction des réserves ou d'une pénurie en Ig pour les personnes qui utilisent ces produits, le MSSS devrait établir les conditions favorables à la diffusion et à l'implantation du cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence au sein du réseau de la santé et des services sociaux du Québec. Le MSSS devrait également s'assurer que les établissements respectent les règles qui y sont proposées afin d'uniformiser les pratiques de prescription entre les prescripteurs et les établissements, de favoriser un usage optimal des Ig et d'assurer un accès juste et équitable pour les personnes qui ont le plus besoin de ce traitement.

Afin de favoriser un usage optimal des Ig, les formulaires normalisés AH-240 et AH-241 devraient être utilisés lors de toute prescription d'IgIV.

CONCLUSION

Le présent avis avait pour objectif d'orienter le MSSS quant aux règles à inclure dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence. Ainsi, l'appréciation de l'ensemble des données a permis d'élaborer des recommandations sur les indications à inclure dans le cadre de gestion, les conditions d'usage pour chacune des indications ainsi que les niveaux de disponibilité des réserves. Dans le contexte d'une diminution de la disponibilité des réserves ou d'une pénurie d'Ig, ces travaux favoriseront une utilisation juste et équitable de ces produits afin de maximiser la santé et le bien-être des personnes qui en ont le plus besoin au Québec.

RÉFÉRENCES

- Boulis A, Goold S, Ubel PA. Responding to the immunoglobulin shortage: A case study. *J Health Polit Policy Law* 2002;27(6):977-99.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Hizentra® Immunoglobuline sous-cutanée (humaine). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2020. Disponible à : <https://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Hizentra/FR/Hizentra-Monographie-de-produit.pdf>.
- Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med* 2019;380(3):242-51.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en rhumatologie. Guide d'usage optimal. Québec, Qc : INESSS; 2021a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité des immunoglobulines en rhumatologie – Rapport de revues systématiques. Rédigé par Audrey Magron et Julie Lefebvre. Québec, Qc : INESSS; 2021b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement substitutif par immunoglobulines IV ou SC – Usage en immunologie clinique. Guide d'usage optimal. Québec, Qc : INESSS; 2020a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/GUIDE_I mmunoglobulines-Immuno-clinique-FR-WEB_VF.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en dermatologie. Guide d'usage optimal. Québec, Qc : INESSS; 2020b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_GUO_IgIV_Dermato_FR.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité des immunoglobulines en immunologie clinique – Rapport de revues systématiques. Rédigé par Audrey Magron et Mélanie Turgeon. Québec, Qc : INESSS; 2020c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Immunoglobuline-Immunologie_EC.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité des immunoglobulines en dermatologie – Rapport de revues systématiques. Rédigé par Audrey Magron et Julie Lefebvre. Québec, Qc : INESSS; 2020d. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_EC_IgIV_dermatologie.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en hématologie. Guide d'usage optimal. Québec, Qc : INESSS; 2019a. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/GUIDE_IgIV_inmunoglobulines-Hematologie.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité des immunoglobulines en hématologie – Revues systématiques. Rapport rédigé par Frédéric St-Pierre et Audrey Magron. Québec, Qc : INESSS; 2019b. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Rapport_RS_Immunoglobulines.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité, innocuité et modalités d'usage des immunoglobulines en neurologie : revues systématiques. Rapport rédigé par Gaëlle Gernigon, Hélène Guay et Marie-Claude Breton. Québec, Qc : INESSS; 2017a. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS-RS_IgIV.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en neurologie. Guide d'usage optimal. Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/GUO_Immunoglobulines_VF.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2018-2019. Québec, Qc : INSPQ; 2020. Disponible à :
https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2692_immunoglobulines_non_specifiques_intraveineuse_sous_cutanees.pdf.
- Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussell J, Bakchoul T, Corke S, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol* 2019;185(3):549-62.
- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17):e927-99.

- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Annexe 3 – Cadre de gestion des pénuries d'immunoglobulines non spécifiques (Ig). Québec, Qc : MSSS; 2020a. Disponible à : https://www.chudequebec.ca/getmedia/572a13b6-2e87-438c-80f6-35c8a5944c04/cadre_gestion_penuries_immunoglobulines.aspx.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Plan des mesures d'urgence du système du sang. Québec, Qc : MSSS; 2020b. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2020/20-933-01W.pdf>.
- Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: Report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int* 2014;56(2):135-58.
- Santé Canada. Protéger l'accès des canadiens aux immunoglobulines. Rapport final du Comité d'experts sur l'approvisionnement en produits d'immunoglobuline et ses répercussions au Canada [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2018. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/programmes/comite-expert-approvisionnement-produits-immunoglobuline-repercussions-canada/protger-access-canadiens-immunoglobulines.html>.
- Verboon C, van den Berg B, Cornblath DR, Venema E, Gorson KC, Lunn MP, et al. Original research: Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: The non-randomised ISID study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(2):113-21.

ANNEXE A

Justification des recommandations et taux de consensus obtenus

Tableau A-1 Justification et taux de consensus relatifs aux recommandations concernant les règles à inclure dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence élaboré par le ministère de la Santé et des Services sociaux

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
Immunologie				
Hypogammaglobulinémie primaire ² • Commune • Variable • Autres³	Niveau jaune : • Utilisation prioritaire. Niveau rouge¹ : • Utilisation prioritaire; • Cible IgG au J-28 devrait être de 5 g/l (cible d'IgG à réévaluer à la hausse au cas par cas); • Espacer l'intervalle entre les doses.	GUO en immunologie clinique : ➢ IgIV recommandées : En présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un déficit immunitaire combiné sévère OU d'un déficit immunitaire combiné OU d'un déficit immunitaire combiné avec caractéristique associée ou syndromique OU d'une agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non OU d'un déficit immunitaire commun variable OU d'un syndrome d'hyper IgM OU d'un déficit isolé en IgG primaire OU d'un déficit en LRBA ou en CTL4A OU d'un syndrome de WHIM OU d'un syndrome de Good. ➢ IgIV en option de traitement : • Déficits immunitaires associés à une susceptibilité au virus d'Epstein-Barr : en présence d'une hypogammaglobulinémie. • Déficit en anticorps associé au dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou au déficit en ADA2 : en présence d'une infection sévère, inhabituelle ou récidivante et en présence d'une hypogammaglobulinémie. • Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance :	Les membres du comité indiquent que : • La liste des déficits immunitaires n'est pas assez exhaustive et devrait être reformulée en se basant sur les indications définies dans le GUO des Ig en immunologie clinique. • Les personnes atteintes des maladies immunologiques et pour lesquelles les IgIV sont recommandées en 1^{ère} intention ou en option de traitement doivent pouvoir bénéficier d'IgIV même dans un contexte de pénurie en Ig, compte tenu de la gravité de leur condition et de l'absence d'un traitement alternatif. • Il est important d'indiquer que la dose minimale efficace d'IgIV doit être prescrite ou les traitements doivent être espacés selon la condition clinique de chaque personne. • Il est dangereux de définir une cible d'IgG à 5 g/l durant le niveau rouge, car la condition clinique des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire est variable, que le taux d'IgG soit légèrement supérieur ou inférieur à 5 g/l. • Il est important, dans un contexte de pénurie en Ig, de référer ces personnes à un immunologue durant les niveaux rouge et jaune, afin de confirmer le diagnostic et de	Reformulation de l'indication : Déficit immunitaire primaire ² • Déficit immunitaire combine sévère; • Déficit immunitaire combiné; • Déficit immunitaire combiné avec caractéristique associée ou syndromique; • Agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non; • Déficit immunitaire commun variable; • Syndrome d'hyper IgM; • Déficit isolé en IgG primaire; • Déficit en LRBA ou en CTL4A; • Syndrome de WHIM; • Syndrome de Good. La note de bas de tableau 2 « Privilégier l'utilisation d'IgSC pour les indications approuvées si disponibles lors de pénurie d'IgIV » est conservée. La note de bas de tableau 3 n'est plus pertinente à la suite de la reformulation de l'indication. Niveau jaune : • Utilisation prioritaire.

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
		en cas d'échec du traitement prophylactique des infections par antibiotique, chez des enfants de moins de 4 ans lors de l'établissement du diagnostic et en cas d'infection récurrente suppurative qui menace la fonction d'un organe et en présence d'une infection sévère, inhabituelle ou récidivante. • Déficit en sous-classe d'IgG2 associé ou non à un déficit en IgA : en cas d'échec du traitement prophylactique des infections par antibiotique, en présence d'une atteinte pulmonaire avancée, et en présence d'une infection sévère, inhabituelle ou récidivante. • Déficit en anticorps spécifiques avec un taux normal en Ig : en cas d'échec du traitement prophylactique des infections par antibiotique. • Mutation gain de fonction CARD11 : en présence d'une infection sévère, inhabituelle ou récidivante. • Mutation gain de fonction STAT3 : en présence d'une infection sévère, inhabituelle ou récidivante. • Chez le nouveau-né prématuré dans un contexte de traitements d'infection : en présence d'une infection sévère menaçant le pronostic vital malgré un traitement optimal aux soins intensifs.	réévaluer la posologie du traitement dans un contexte de pénurie en Ig. • Afin de conscientiser les médecins qui traitent les personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire sur l'importance de réévaluer le traitement aux IgIV, il serait nécessaire d'indiquer dans l'annexe 3 que les médecins doivent remplir obligatoirement le formulaire AH-241 lors de la prescription d'Ig, permettant ainsi un usage plus efficient des immunoglobulines. • Les experts proposent de retirer la condition d'usage « Espacer l'intervalle entre les doses », car la recommandation de « Diminuer la cible d'IgG à atteindre au minimum selon le seuil de tolérance au cas par cas » permettra, selon eux, d'assurer une réévaluation clinique serrée des patients et un ajustement du traitement au cas par cas par un immunologue.	• Référer à un immunologue. Niveau rouge : • Utilisation prioritaire. • Diminuer la cible d'IgG à atteindre au minimum selon le seuil de tolérance au cas par cas. • Référer à un immunologue. Consensus : oui
Hypogammaglobulinémie secondaire² • Leucémie lymphoïde chronique avec infection (LLC) • Myélome multiple avec infection • Lymphome non hodgkinien	Niveau jaune : • Pas de prophylaxie primaire • Prophylaxie secondaire permise si le patient a déjà répondu positivement au traitement après une infection grave • Cible IgG au J-28 devrait être de 5 g/L	GUO en hématologie : > <u>IgIV recommandées :</u> Conditions d'usage : En présence d'un niveau d'IgG < 4 g/l et d'un antécédent d'infection sévère ou d'infections récidivantes depuis le diagnostic de la pathologie.	• Les membres du comité se sont exprimés sur la dangerosité de ne pas recommander l'usage des IgIV dans un contexte de prophylaxie secondaire durant le niveau rouge de pénurie en Ig pour les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire, en raison de la gravité de leur condition.	Niveau jaune : • Pas de prophylaxie primaire. • Prophylaxie secondaire permise si le patient a déjà répondu positivement au traitement après une infection grave. • Diminuer la cible d'IgG à

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
	- Espacer l'intervalle entre les doses Niveau rouge¹ : - Pas d'utilisation		- Sachant que ces personnes présentent les mêmes caractéristiques cliniques que les personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire, les experts ont proposé d'harmoniser au niveau rouge les conditions d'usage avec l'indication des déficits immunitaires primaires discutée précédemment, soit de diminuer la cible d'IgG selon l'état de santé de la personne traitée, au cas par cas. - Les experts s'accordent pour déterminer que le niveau de gravité des hypogammaglobulinémies secondaires est aussi important que celui des déficits immunitaires primaires. - Tout comme pour les déficits immunitaires primaires, les experts indiquent que la cible d'IgG de 5 g/l a été placée arbitrairement dans le passé par la communauté scientifique selon une seule étude. Depuis, la non-efficacité de cette cible a été démontrée dans plusieurs revues systématiques et fait actuellement l'objet d'un débat dans la communauté. Les experts reconfirment leur position de diminuer la cible d'IgG jusqu'à atteindre un niveau minimal d'IgG selon le seuil de tolérance des personnes, et il doit être évalué au cas par cas dans un contexte de pénurie en Ig. - Aujourd'hui, aucun facteur pronostique de l'évolution d'une aggravation de la condition clinique des personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire n'a pu être identifié par la communauté scientifique. - Les membres du comité ont déclaré pertinent d'indiquer dans l'annexe 3 que les médecins doivent remplir le	atteindre au minimum selon le seuil de tolérance au cas par cas. - Référer à un immunologue ou un hématologue avec une expérience dans le domaine du traitement des hypogammaglobulinémies secondaires. Niveau rouge : - Pas de prophylaxie primaire. - Prophylaxie secondaire permise si le patient a déjà répondu positivement au traitement après une infection grave. - Diminuer la cible d'IgG à atteindre au minimum selon le seuil de tolérance au cas par cas. - Référer à un immunologue ou un hématologue avec une expérience dans le domaine du traitement des hypogammaglobulinémies secondaires. Consensus : oui

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
			formulaire AH-241 lors de la prescription d'IgIV, permettant ainsi un usage plus efficient des Ig grâce à une réévaluation du diagnostic et de la posologie du traitement. • Pour permettre l'usage le plus efficient possible des IgIV dans un contexte de pénurie, les membres du comité indiquent qu'il est important d'ajouter dans les conditions d'usage de demander l'avis d'un immunologue ou d'un hématologue qui a une grande expertise dans le domaine lors de la prescription d'un traitement aux IgIV. • Sur le plan éthique, il est important de souligner que les conditions d'usage au niveau rouge correspondent à des pathologies qui, lorsqu'elles ne sont pas traitées adéquatement, peuvent engager le pronostic vital de la personne. • Durant le niveau rouge, les experts ont déterminé que chaque cas et chaque dose soient approuvés par un comité des pairs officiellement constitué dans chaque centre hospitalier afin d'assurer une utilisation efficiente des ressources limitées en Ig.	
Rhumatologie				
Maladie de Kawasaki	Niveau jaune : • Utilisation prioritaire Niveau rouge¹ : • Utilisation prioritaire	GUO en rhumatologie ➢ <u>IgIV recommandées :</u> Conditions d'usage : chez les personnes atteintes de la maladie de Kawasaki. Le traitement aux IgIV peut être répété 1 fois au besoin, en cas d'échec d'un premier traitement aux IgIV.	• Durant le niveau rouge de pénurie en Ig, les membres du comité suggèrent d'ajouter que le traitement aux IgIV ne doit pas être répété après un 1^{er} échec au traitement, car la probabilité d'efficacité des IgIV a été démontrée réduite dans la littérature scientifique. • Après l'échec d'un 1^{er} traitement aux IgIV, plusieurs autres traitements alternatifs (Solumédrol, Infliximab et Anakinra) sont disponibles. • Une option soulevée par les membres du comité consultatif est de	Indication : Maladie de Kawasaki Niveau jaune : • Utilisation prioritaire Niveau rouge : • Utilisation prioritaire • Consulter un rhumatologue pour confirmer le diagnostic, lors d'un retraitement aux IgIV • En cas d'échec d'un 1^{er} traitement aux IgIV, ne pas répéter le traitement

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
			consulter un rhumatologue durant un niveau rouge de pénurie en Ig dans le cas d'un retraitement. - À l'unanimité, les experts expriment qu'il est primordial que le MSSS permette un accès facilité aux traitements alternatifs pour toutes les personnes qui ne peuvent plus bénéficier des IgIV dans un contexte de pénurie. Pour permettre d'attendre cette demande, les membres du comité affirment qu'il est important de déterminer les traitements alternatifs pour toutes les pathologies discutées dans l'annexe 3. - Selon les experts, une autre indication doit être ajoutée à liste des indications, soit le syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant ayant un lien temporel avec la COVID-19, selon les mêmes conditions d'usage que la maladie de Kawasaki. Le caractère prioritaire de cette recommandation a été signifié par les experts.	Ajout de l'indication : Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant ayant un lien temporel avec la COVID-19. Niveau jaune : - Utilisation prioritaire Niveau rouge : - Utilisation prioritaire; - Consulter un rhumatologue pour confirmer le diagnostic; - En cas d'échec d'un 1^{er} traitement aux IgIV, ne pas répéter le traitement. Consensus : oui
Hématologie				
Thrombopénie immune aiguë	Niveau jaune : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes et aux Ig anti-D (ex. : Rh -) ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$ ou $< 30 \times 10^9/l$ si saignement modéré à sévère OU - Avant une chirurgie OU - En présence d'un saignement potentiellement mortel - À considérer : utilisation de rituximab ou agoniste des	GUO en hématologie ➤ <u>IgIV recommandées :</u> Conditions d'usage : - En présence d'un saignement potentiellement mortel - En présence d'un saignement modéré à sévère si le taux de plaquettes est $< 30 \times 10^9/l$ - En présence d'un taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$ et en cas	- Les membres du comité sont globalement en accord avec les conditions d'usage des IgIV pour cette indication, durant les niveaux jaune et rouge de pénurie en Ig. - Les experts ont souligné de nouveau qu'il est primordial d'avoir accès le plus rapidement possible aux traitements alternatifs, soit le rituximab et les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine, dans un tel contexte. - Afin de ne pas confondre la considération de traitements alternatifs avec une condition d'usage, les experts proposent que la phrase « À considérer : utilisation de rituximab ou agoniste des récepteurs	Niveau jaune : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes et aux Ig anti-D (ex. : Rh -) ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$ ou

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
	récepteurs de la thrombopoïétine (TPO) Niveau rouge¹ : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, Ig anti-D (ex. : Rh -), rituximab et aux agonistes des récepteurs de la TPO ET - En présence d'un saignement modéré à sévère ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ OU - Avant une chirurgie urgente OU - En présence d'un saignement potentiellement mortel	d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance aux stéroïdes - Avant une chirurgie, au besoin - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes	de la thrombopoïétine (TPO) » soit déplacée dans le document, peut-être en note de bas de page ou ailleurs dans le document. - Le terme « chirurgie urgente » a été proposé par les experts, durant un niveau jaune. - Durant un niveau rouge, les membres du comité proposent d'enlever « OU En présence d'un saignement potentiellement mortel ».	$< 30 \times 10^9/l$ si saignement modéré à sévère OU - Avant une chirurgie urgente OU - En présence d'un saignement potentiellement mortel Proposition de déplacer cette phrase « À considérer : utilisation de rituximab ou agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO) » ailleurs dans l'annexe 3 ou en note de bas de tableau. Niveau rouge : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, Ig anti-D (ex.: Rh -), Rituximab et aux agonistes des récepteurs de la TPO ET - En présence d'un saignement modéré à sévère ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ OU - Avant une chirurgie urgente Consensus : oui
Thrombopénie immune chronique	Niveau jaune : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, aux Ig anti-D (ex. : Rh -), au rituximab et aux agonistes des récepteurs de la TPO ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$ OU - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes et aux Ig anti-D	GUO en hématologie ➢ <u>IgIV en option de traitement :</u> Conditions d'usage - En présence d'un taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$ - Pour contrôler des saignements modérés à sévères ou en présence d'un saignement lorsque le taux de plaquettes est $< 30 \times 10^9/l$, en cas de contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques	- Les membres du comité soulignent l'importance d'harmoniser les conditions d'usage entre la thrombopénie immune aiguë et la thrombopénie immune chronique dans un contexte de niveau rouge. - Les experts précisent que le rituximab nécessite un délai d'action et ne semble pas être le traitement optimal pour un saignement actif.	Niveau jaune : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes et aux Ig anti-D (ex. : Rh -) ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$ ou $< 30 \times 10^9/l$ si saignement modéré à sévère OU - Avant une chirurgie urgente

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
	(ex. : Rh -) ET - En présence d'un saignement modéré à sévère ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ OU - Avant une chirurgie OU - En présence d'un saignement potentiellement mortel Niveau rouge¹ : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, Ig anti-D (ex. : Rh -), au rituximab et aux agonistes des récepteurs de la TPO ET - En présence d'un saignement modéré à sévère ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ OU - Avant une chirurgie urgente OU - En présence d'un saignement potentiellement mortel	Avant une chirurgie, au besoin		OU - En présence d'un saignement potentiellement mortel Niveau rouge : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes, Ig anti-D (ex.: Rh -), au rituximab et aux agonistes des récepteurs de la TPO ET - En présence d'un saignement modéré à sévère ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ OU - Avant une chirurgie urgente Consensus : oui
Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale (TAIFN)	Niveau jaune : - Traitement chez la mère durant la grossesse : utilisation permise; ne pas dépasser 1 g/kg/semaine - Traitement chez le nouveau-né : en présence d'un saignement potentiellement mortel ou d'un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$, lorsqu'une transfusion de plaquettes (sélectionnées ou non pour l'antigène de plaquettes	GUO en hématologie ➢ <u>IgIV recommandées :</u> Conditions d'usage : - Dès la 12^e à la 16^e semaine de grossesse, dans les cas d'incompatibilité fœto-maternelle, en présence d'un antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale ou néonatale associée à une thrombopénie allo-immune. - Dès la 20^e à la 22^e semaine de grossesse, dans les cas d'incompatibilité fœto-maternelle,	Un problème éthique a été soulevé par les membres du comité, soit la répartition des ressources limitées d'Ig dans un contexte de niveau rouge, entre l'arrêt du traitement chez des personnes dont l'état nécessite un traitement aux IgIV pour survivre et l'arrêt du traitement chez un enfant à naître atteint d'une thrombopénie allo-immune fœtale (dose extrêmement élevée) pouvant également conduire au décès du fœtus. Les membres du comité ont présenté chacun leur avis. Néanmoins, d'un point de vue	Proposition de modifications : Niveau jaune : - Traitement chez la mère durant la grossesse : - utilisation permise; ne pas dépasser 1 g/kg/semaine - chez les femmes présentant une incompatibilité fœto-maternelle et avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale ou néonatale associée à une

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
	humaines [HPA]) n'est pas possible Niveau rouge¹ : - Traitement chez la mère durant la grossesse : utilisation permise; ne pas dépasser 1 g/kg/semaine - Traitement chez le nouveau-né : en présence d'un saignement potentiellement mortel ou d'un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$, lorsqu'une transfusion de plaquettes (sélectionnées ou non pour l'antigène de plaquettes humaines [HPA]) n'est pas possible	en présence d'un antécédent de thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale sans hémorragie intracrânienne. Chez le nouveau-né, en présence d'un saignement potentiellement mortel ou d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$, lorsqu'une transfusion de plaquettes (sélectionnées ou non pour l'antigène de plaquettes humaines [HPA]) n'est pas possible.	éthique, l'absence de statut juridique d'un fœtus ne devrait pas influencer sur l'allocation des ressources limitées en Ig dans la mesure où le traitement proposé s'accorde avec la volonté de la mère. Le traitement proposé doit être évidemment indiqué en fonction du pronostic. - Durant un niveau rouge de pénurie, il est important de maximiser les bénéfices des ressources limitées en Ig pour le plus grand nombre de personnes. Dans le domaine de l'éthique, cela se traduit par : sauver le plus grand nombre de vies possible ou sauver le plus d'années de vie possible ou le plus grand nombre d'années de vie associées à une bonne qualité de vie. Cet enjeu est extrêmement critique et devra être discuté lors des prises de décisions des comités des pairs pour chaque établissement. - Les membres du comité proposent d'ajouter de consulter un hématologue pédiatre ou un obstétricien ou un néonatalogiste avec une expérience dans le domaine des thrombopénies allo-immunes fœtale ou néonatale. - À la suite de la consultation d'experts dans le domaine des maladies fœto-maternelles, la dose recommandée de 1 g/kg/semaine pour traiter une thrombopénie allo-immune fœtale semble optimale dans un contexte de pénurie. Bien que cette posologie représente un volume d'IgIV conséquent, le nombre de femmes atteintes par cette pathologie demeure très faible au Québec. - Chez les nouveau-nés, les IgIV devraient être utilisées seulement lorsque la transfusion de plaquettes n'est pas possible (ex. : régions très éloignées).	thrombopénie allo-immune, la dose de 2 g/kg/semaine peut être considérée. - Traitement chez le nouveau-né : en présence d'un saignement potentiellement mortel ou d'un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$, lorsqu'une transfusion de plaquettes (sélectionnées ou non pour l'antigène de plaquettes humaines [HPA]) n'est pas possible. Référer à un hématologue pédiatre ou un obstétricien ou un néonatalogiste spécialisé dans le domaine. Niveau rouge¹ : - Traitement chez la mère durant la grossesse : - utilisation permise; ne pas dépasser 1 g/kg/semaine - Chez les femmes présentant une incompatibilité fœto-maternelle et avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale ou néonatale associée à une thrombopénie allo-immune, la dose de 2 g/kg/semaine peut être considérée seulement en cas de contre-indication des stéroïdes. - Traitement chez le nouveau-né : en présence d'un saignement potentiellement mortel ou d'un taux de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$, lorsqu'une

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
			- Les experts précisent que le traitement alternatif est l'usage de stéroïdes en combinaison avec des IgIV durant la grossesse et la transfusion intra-utérine de plaquette chez le fœtus dépendamment du stade de la grossesse. Toutefois, l'ajout de la prednisolone comme traitement adjuvant dès le début de la grossesse est associé à une augmentation du risque de prématurité significative. La prednisolone pourrait être envisagée seulement après 32 semaines de grossesses afin de pallier une réduction de la disponibilité en Ig. - De plus, les experts ajoutent que la dose de 2 g/kg/semaine doit être considérée chez les femmes enceintes avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale ou néonatale associée à une thrombopénie allo-immune, comme indiqué dans le guide de pratique clinique [Lieberman <i>et al.</i>, 2019]. Toutefois, ils recommandent que cette dose soit limitée aux femmes avec une contre-indication aux stéroïdes. - En se basant sur la littérature récente, les experts proposent de changer le seuil de plaquettes, plus particulièrement en se basant sur les données d'une étude évaluant les seuils de taux de plaquettes nécessitant une transfusion plaquettaire chez des fœtus atteints de thrombopénie auto-immune et avec des saignements [Curley <i>et al.</i>, 2019]. Considérant le peu de littérature sur le traitement de la thrombopénie immune chez les nouveau-nés, les experts néonatalogistes s'accordent pour recommander d'utiliser le seuil de $25 \times 10^9/l$ pour amorcer une	transfusion de plaquettes (sélectionnées ou non pour l'antigène de plaquettes humaines [HPA]) n'est pas possible. Référer à un hématologue pédiatre ou un obstétricien ou un néonatalogiste spécialisé dans le domaine. Consensus : oui

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
			transfusion plaquettaire ou un traitement aux IgIV chez les nouveau-nés atteints de thrombopénie auto-immune, aux soins intensifs.	
Thrombopénie immune durant la grossesse	Niveau jaune : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ ET/OU saignement modéré à sévère OU - En préparation à l'accouchement pour atteindre un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ si échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes OU - En présence d'un saignement potentiellement mortel Niveau rouge¹ : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ ET/OU saignement modéré à sévère OU - En préparation à l'accouchement pour atteindre un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ si échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes OU - En présence d'un saignement potentiellement mortel	GUO en hématologie ➤ <u>IgIV recommandées :</u> Conditions d'usage : - En présence d'un saignement potentiellement mortel - En présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ - En préparation à l'accouchement pour atteindre un taux de plaquettes d'au moins $50 \times 10^9/l$	- À la suite de la consultation d'experts dans le domaine des maladies fœto-maternelles, les conditions d'usage semblent globalement optimales pour le traitement de cette indication dans un contexte de pénurie en Ig. - Les membres du comité proposent d'ajouter de « réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante ». - Les experts précisent que les stéroïdes peuvent être une option de traitement alternatif aux IgIV pour cette condition.	Niveau jaune : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ ET/OU saignement modéré à sévère OU - En préparation à l'accouchement pour atteindre un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ si échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes OU - En présence d'un saignement potentiellement mortel - Réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante Niveau rouge¹ : - Échec, contre-indication ou intolérance aux stéroïdes ET - En présence d'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$ ET/OU saignement modéré à sévère OU - En préparation à l'accouchement pour atteindre un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ si échec, contre-indication ou intolérance aux

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
				stéroïdes OU - En présence d'un saignement potentiellement mortel - Réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante Consensus : oui
Anémie hémolytique auto-immune (AHA)	Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques Niveau rouge¹ : - Pas d'utilisation	GUO en hématologie <u>➤ IgIV en option de traitement</u> : Conditions d'usage : En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques	- Selon l'expérience clinique des membres du comité, l'efficacité des IgIV pour traiter une anémie hémolytique auto-immune est limitée. - Les experts souhaitent ajouter que l'option de traiter ces personnes doit être également limitée à celles qui présentent une dépendance transfusionnelle, durant un niveau jaune de pénurie.	Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques et dépendance transfusionnelle Niveau rouge : - Pas d'utilisation Consensus : oui
Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus (MHNNF)	Niveau jaune : - Traitement chez la mère en grossesse : utilisation permise en présence d'un risque élevé ET contre-indication de transfusion intra-utérine. - Traitement chez le nouveau-né : utilisation permise en cas d'hyperbilirubinémie secondaire à incompatibilité Rh si échec de photothérapie. Niveau rouge¹ : - Traitement chez la mère en grossesse : utilisation permise en présence d'un risque élevé ET contre-indication de transfusion intra-utérine. - Traitement chez le nouveau-né : utilisation permise en cas d'hyperbilirubinémie secondaire à incompatibilité	GUO en hématologie <u>➤ IgIV en option de traitement</u> : Conditions d'usage : - En combinaison avec la photothérapie lorsque la pathologie est causée par une incompatibilité Rh², et que le niveau de bilirubine sérique augmente à une cadence supérieure à 8,5 µmol/l/h. - Dans les cas sévères de maladie hémolytique du fœtus, lorsque des anticorps maternels dirigés contre le fœtus sont détectés, en présence d'un risque élevé d'<i>hydrops fetalis</i> ou de mort prématurée. Les données sont insuffisantes dans les cas de maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus causée par une incompatibilité ABO. Il faut toutefois noter qu'il y a un risque accru d'hémolyse, car toutes les préparations d'IgIV contiennent des anti-A et des anti-B.	- À la suite de la consultation d'experts dans le domaine des maladies fœto-maternelles, les conditions d'usage semblent globalement optimales pour le traitement de cette indication dans un contexte de pénurie en Ig. - Les membres du comité proposent d'ajouter de « réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante ». - Les experts précisent que le traitement alternatif pour traiter cette maladie est la transfusion d'échange si la photothérapie a échoué chez le nouveau-né. Durant la grossesse, les IgIV sont utilisées chez la mère; toutefois, le nombre de femmes bénéficiant des IgIV pour cette condition particulière est très faible. Les IgIV sont données tôt durant la grossesse en combinaison avec des échanges plasmatiques lorsque le fœtus est trop jeune pour que la transfusion intra-utérine soit possible.	Niveau jaune : - Traitement chez la mère en grossesse : utilisation permise dans les cas d'alloimmunisation érythrocytaire maternelle en présence d'un risque élevé pour le fœtus ET contre-indication de transfusion intra-utérine. - Traitement chez le nouveau-né : utilisation permise en cas d'hyperbilirubinémie secondaire à incompatibilité Rh si échec de photothérapie. - Réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Niveau rouge¹ : - Traitement chez la mère en grossesse : utilisation permise dans les cas d'alloimmunisation

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
	Rh si échec de photothérapie et si échange transfusionnel n'est pas possible dans un délai raisonnable.	Commentaire : 1- En l'absence de sang compatible dans les cas de sang rare.		érythrocytaire maternelle en présence d'un risque élevé pour le fœtus ET contre-indication de transfusion intra-utérine. • Traitement chez le nouveau-né : utilisation permise en cas d'hyperbilirubinémie secondaire à incompatibilité Rh si échec de photothérapie et si l'échange transfusionnel n'est pas possible. • Réévaluer la dose et la fréquence d'IgIV au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Consensus : oui
Neutropénie auto-immune	Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques Niveau rouge¹ : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques ET - Présence d'une infection sévère active OU d'un antécédent d'infection sévère ayant répondu positivement au traitement	GUO en hématologie > IgIV en option de traitement : Condition d'usage En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques	- Selon l'expérience clinique des membres du comité, l'efficacité des IgIV pour traiter une neutropénie auto-immune est limitée. - Les experts sont globalement en accord avec les conditions d'usage pour traiter cette maladie hématologique dans un contexte de pénurie en Ig. - L'option de traiter avec des IgIV doit être limitée aux personnes présentant une condition clinique grave et un échec, une contre-indication ou une intolérance aux autres options thérapeutiques. - Toutefois, l'option « OU d'un antécédent d'infection sévère ayant répondu positivement au traitement » est considérée par les experts comme un traitement de prophylaxie, qui ne doit pas être une option de traitement en cas de pénurie importante en Ig.	Proposition de modifications : Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques Niveau rouge : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques ET - En présence d'une infection sévère active Consensus : oui
Purpura post-transfusionnel	Niveau jaune : Utilisation permise en présence d'un saignement modéré à	GUO en hématologie > IgIV en option de traitement : Conditions d'usage	Les membres du comité indiquent que cette condition médicale est extrêmement rare et qu'aucun cas n'a été rapporté au Québec depuis	Aucune modification Consensus : oui

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
	sévère Niveau rouge¹ : Utilisation permise en présence d'un saignement modéré à sévère	En présence d'un saignement modéré à sévère	plusieurs années. Les experts sont en accord avec les conditions d'usage dans un contexte de pénurie en Ig pour cette indication.	
Syndrome hyper hémolytique	Niveau jaune : - Utilisation permise Niveau rouge¹ : - Utilisation permise	GUO en hématologie <u>> IgIV en option de traitement :</u> Condition d'usage : En combinaison avec des stéroïdes en présence d'une réaction hémolytique sévère (chute d'hémoglobine à un niveau inférieur au niveau prétransfusionnel).	- Les membres du comité sont en accord avec les conditions d'usage dans un contexte de pénurie en Ig pour cette indication. - Cette maladie est extrêmement grave et les IgIV sont absolument nécessaires pour la traiter.	Aucune modification Consensus : oui
Syndrome catastrophique des antiphospholipides	Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques Niveau rouge¹ : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques	GUO en hématologie <u>> IgIV en option de traitement :</u> Condition d'usage : Lorsqu'une thrombose rapide touche au moins 2 organes et que le diagnostic de syndrome catastrophique des antiphospholipides repose sur des résultats de laboratoire, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.	Les membres du comité sont en accord avec les conditions d'usage dans un contexte de pénurie en Ig pour cette indication.	Aucune modification Consensus : oui
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ¹	Niveau jaune : - Utilisation permise dans l'une ou l'autre de ces trois conditions : - Chez les personnes sous traitement avec des stéroïdes pour une maladie du greffon contre l'hôte chronique (ou aiguë qui se chronicise); - Dans les cas de greffe haplo-identique ou effectuée à partir de sang de cordon; - Chez les personnes avec des infections récurrentes sévères.	GUO en hématologie <u>> IgIV recommandées :</u> Conditions d'usage - Chez les personnes sous traitements avec des stéroïdes pour une maladie du greffon contre l'hôte chronique (ou aiguë qui se chronicise). - Dans le cas de greffe haplo-identique ou effectuée à partir de sang de cordon. - Chez les personnes avec des infections récurrentes sévères.	- Les membres du comité indiquent que le traitement par IgIV est primordial pour la survie de ces personnes. - Les experts ajoutent que la littérature met en évidence que les IgIV ne doivent pas être données systématiquement en prévention d'infection ou de rejet de greffe dans un contexte de postgreffe. - Toutefois, ne pas envisager l'usage des IgIV chez les personnes avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques et présentant une hypogammaglobulinémie ou une agammaglobulinémie est extrêmement dangereux pour la	Niveau jaune : - Utilisation permise dans l'une ou l'autre de ces quatre conditions : - Chez les personnes sous traitement avec des stéroïdes pour une maladie du greffon contre l'hôte chronique (ou aiguë qui se chronicise) - Dans les cas de greffe haplo-identique ou effectuée à partir de sang de cordon - Chez les personnes avec des infections récurrentes

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
	Niveau rouge¹ : Pas d'utilisation		survie de ces personnes durant les niveaux jaune et rouge de pénurie en Ig. - Les experts proposent d'ajouter la recommandation suivante « En cas d'hypogammaglobulinémie profonde » aux niveaux rouge et jaune. - Les membres du comité précisent que cette indication peut être considérée comme une hypogammaglobulinémie secondaire et que les IgSC peuvent être envisagées dans un contexte de pénurie en IgIV.	sévères - Chez des personnes avec une hypogammaglobulinémie profonde. Niveau rouge : - Utilisation permise chez des personnes avec une hypogammaglobulinémie profonde. Ajouter la note de bas de tableau 2 à cette indication Consensus : oui
Aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19	Niveau jaune : - Permise en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques Niveau rouge¹ : - Pas d'utilisation	GUO en hématologie ➤ <u>Données insuffisantes</u> : Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent être considérées en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques.	- Les membres du comité sont en accord avec les conditions d'usage dans un contexte de pénurie en Ig pour cette indication. - Cependant, les experts souhaitent ajouter que cet usage doit être limité aux personnes avec un échec ou une contre-indication ou une intolérance aux autres options thérapeutiques et une dépendance transfusionnelle durant un niveau rouge de pénurie en Ig. - Peu de preuves de l'efficacité des IgIV pour traiter cette maladie ont été trouvées dans la littérature.	Niveau jaune : - Permise en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques. Niveau rouge : - Permise en cas d'échec, de contre-indications ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques et en cas de dépendance transfusionnelle. Consensus : oui
Hémophilie acquise	Niveau jaune : - Au cas par cas selon les experts (centre des inhibiteurs) Niveau rouge¹ : - Au cas par cas selon les experts (centre des inhibiteurs)	GUO en hématologie ➤ <u>Données insuffisantes</u> : S'adresser à un centre des inhibiteurs.	Les membres du comité sont en accord avec les conditions d'usage dans un contexte de pénurie en Ig pour cette indication.	Aucune modification Consensus : oui
Neurologie				
Syndrome de Guillain-Barré (GB) ou variantes dont le syndrome de	Niveau jaune : Utilisation prioritaire Niveau rouge¹ :	GUO en neurologie ➤ <u>IgIV recommandées</u> : Conditions d'usage :	Les membres du comité indiquent que les échanges plasmatiques sont aussi efficaces que les IgIV pour traiter une personne atteinte d'un	Niveau jaune : Utilisation prioritaire. Niveau rouge :

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
Miller-Fisher	En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux échanges plasmatiques.	- De préférence dans les 2 premières semaines suivant l'apparition des symptômes, pour les patients qui ont une incapacité modérée ou sévère, ou en cas de progression de la maladie. - Un deuxième traitement peut être considéré en cas de rechute.	syndrome de Guillain-Barré. - Les experts ajoutent que prescrire des IgIV en première intention par rapport aux échanges plasmatiques reflète le fait que les IgIV sont plus pratiques que la plasmaphérèse. Néanmoins, certaines régions éloignées qui manquent de ce matériel ne peuvent proposer cette option thérapeutique. - Les preuves dans la littérature indiquent que l'efficacité d'un deuxième traitement aux IgIV sont limitées pour les formes sévères de la maladie [Verboon <i>et al.</i>, 2020]. - Les experts proposent d'enlever « en cas d'échec aux échanges plasmatiques » durant un niveau rouge, ces personnes doivent recevoir des traitements de soutien dans ce contexte. - De nouveau, les experts indiquent l'importance de proposer un traitement alternatif durant un niveau jaune pour cette maladie, soit la plasmaphérèse. - Toutefois, un enjeu organisationnel, économique et de disponibilité des ressources est associé à la recommandation du traitement alternatif aux IgIV, soit la plasmaphérèse. - Les experts proposent d'indiquer dans l'annexe 3 que l'efficacité des IgIV et des échanges plasmatiques sont similaires pour traiter les personnes atteintes d'un syndrome de Guillain-Barré.	En cas de contre-indication ou intolérance aux échanges plasmatiques. Consensus : oui
Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë et chronique (CIDP)	Niveau jaune : - Traitement initial : utilisation prioritaire - Traitement d'entretien : en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres traitements⁴ immunosuppresseurs	GUO en neurologie ➤ <u>IgIV recommandées :</u> Conditions d'usage : En traitement initial : en première intention pour les patients ayant une incapacité modérée ou sévère.	- Les experts indiquent que les corticostéroïdes et les échanges plasmatiques peuvent être également efficaces pour traiter un CIDP, parfois malgré l'absence de preuve forte. - L'arrêt du traitement aux IgIV pour ces personnes n'est pas	Reformulation de l'indication : Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (CIDP) Niveau jaune : Traitement initial : en première intention pour les patients ayant une incapacité modérée ou

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
	Niveau rouge¹ : - Traitement initial : utilisation prioritaire - Traitement d'entretien : en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres traitements immunosuppresseurs⁴	En traitement d'entretien : les IgIV peuvent être considérées, en monothérapie ou en association avec des traitements immunosuppresseurs, pour les patients répondeurs aux IgIV.	envisageable; toutefois, il serait possible de demander aux cliniciens qui suivent la personne de réévaluer la nécessité de renouveler le traitement d'entretien ou de diminuer la dose et la fréquence si le traitement ne peut être arrêté dans un contexte de pénurie en Ig. - L'utilisation des IgSC est maintenant reconnue pour traiter cette pathologie neurologique, comme traitement d'entretien. - Les experts proposent d'ajouter pour cette indication la note de bas de tableau 2 élaborée par le MSSS. Dans le cas d'un traitement initial, les IgIV sont le traitement à envisager, car très peu de traitements alternatifs existent pour cette maladie. Il est pertinent de rapidement prescrire des IgSC en cas de pénurie en IgIV lors d'un traitement d'entretien. - Les experts ajoutent que les conditions d'usage dans un contexte de pénurie doivent être harmonisées avec les GUO des Ig en neurologie. - Les experts indiquent qu'il serait judicieux d'ajouter de consulter un neurologue pour confirmer la prescription durant une phase rouge de pénurie et lors du renouvellement du traitement aux IgIV. - Les experts proposent de modifier le terme de cette indication pour « polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique », car la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë appartient au spectre clinique du syndrome de Guillain-Barré.	sévère. - Traitement d'entretien² : réévaluer la dose au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante ou espacer la fréquence des traitements Niveau rouge : - Traitement initial : en première intention pour les patients ayant une incapacité modérée ou sévère. - Traitement d'entretien² : réévaluer la dose au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante³; consulter un neurologue Consensus : oui

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Niveau jaune : - Utilisation prioritaire⁴ Niveau rouge¹ : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴	GUO en neurologie ➤ <u>IgIV recommandées :</u> Condition d'usage : En première intention	- Les membres du comité indiquent que les IgIV sont le traitement de choix pour traiter une neuropathie motrice multifocale. - L'efficacité des IgSC a également été démontrée pour traiter cette pathologie. - Les experts ajoutent que l'option d'autres traitements est envisagée seulement après un échec du traitement aux IgIV ou aux IgSC. - Toutefois, cette maladie n'est pas mortelle, mais elle peut être handicapante dans la vie de tous les jours si elle n'est pas traitée.	Niveau jaune : - Utilisation prioritaire³ Niveau rouge : - Utilisation prioritaire³ Consensus : oui
Myasthénie grave (MG)	Niveau jaune : - En cas d'exacerbation sévère, de crise myasthénique ou en préparation à une chirurgie urgente ou semi-urgente Niveau rouge¹ : - En cas de crise myasthénique avec échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques (ex. : échanges plasmatiques)	GUO en neurologie ➤ <u>IgIV recommandées :</u> Conditions d'usage En cas d'exacerbation sévère, de crise myasthénique ou en préparation à une chirurgie chez les patients dont la maladie est mal contrôlée.	- Les membres du comité indiquent que les échanges plasmatiques sont aussi efficaces que les IgIV pour traiter une personne atteinte d'une myasthénie grave. - Tout comme pour le syndrome de Guillain-Barré, les experts indiquent l'importance de proposer un traitement alternatif aux Ig durant un niveau jaune pour cette maladie, soit la plasmaphérèse. - Les experts sont en accord avec les conditions d'usage dans un contexte de pénurie en Ig pour cette indication.	Aucune modification Consensus : oui
Dermatomyosite (dont juvénile)	Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴ Niveau rouge¹ : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴	GUO en neurologie ➤ <u>IgIV en option de traitement :</u> Conditions d'usage : - Toujours en association à des traitements immunosuppresseurs. - Échec des traitements de première intention ou pour réduire les doses chroniques élevées de corticostéroïdes. Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts, pour les personnes atteintes de dermatomyosite ou de polymyosite, les IgIV peuvent être considérées exceptionnellement en traitement initial de première intention en	- Les membres du comité indiquent que les IgIV doivent être prescrites en cas de faiblesse musculaire sévère comprenant la dysphagie oropharyngée ou en situation clinique particulièrement, car l'efficacité des autres options thérapeutiques est moins rapide que les IgIV. - Toutefois, les experts s'accordent pour recommander les IgIV seulement en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres options thérapeutiques dans un contexte de pénurie aux IgIV.	Aucune modification Consensus : oui

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
		association avec des traitements immunosuppresseurs, en cas de faiblesse musculaire sévère incluant la dysphagie oropharyngée ou en situation clinique particulière (diagnostic de sclérodermie, vasculite gastro-intestinale et ulcères cutanés).		
Polymyosite	Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴ Niveau rouge¹ : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴	GUO en neurologie ➤ <u>IgIV en option de traitement :</u> Conditions d'usage : - Toujours en association à des traitements immunosuppresseurs. - Échec des traitements de première intention ou pour réduire les doses chroniques élevées de corticostéroïdes. Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts, pour les personnes atteintes de dermatomyosite ou de polymyosite, les IgIV peuvent être considérées exceptionnellement en traitement initial de première intention en association avec des traitements immunosuppresseurs, en cas de faiblesse musculaire sévère incluant la dysphagie oropharyngée ou en situation clinique particulière (diagnostic de sclérodermie, vasculite gastro-intestinale et ulcères cutanés).	Les membres du comité expriment leur accord sur les conditions d'usage pour cette indication dans un contexte de pénurie en IgIV.	Aucune modification Consensus : oui
Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)	Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴ Niveau rouge¹ : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴	GUO en neurologie ➤ <u>IgIV en option de traitement :</u> Conditions d'usage : - Échec, intolérance ou contre-indications aux corticostéroïdes. - Échec du sevrage des corticostéroïdes	- Les membres du comité signifient que les échanges plasmatiques sont aussi efficaces que les IgIV pour traiter les personnes atteintes de cette pathologie qui présentent une résistance aux stéroïdes. - Les experts souhaitent que l'efficacité comparable des IgIV et de la plasmaphérèse soit indiquée dans l'annexe 3 dans un contexte de niveau rouge de pénurie en Ig.	Aucune modification Consensus : oui
Encéphalite de Rasmussen	Niveau jaune : En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux	GUO en neurologie	Les membres du comité indiquent que l'état des personnes atteintes d'encéphalite de Rasmussen est	Niveau jaune :

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
	autres options thérapeutiques⁴ Niveau rouge¹ : En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴	➤ <u>IgIV en option de traitement :</u> Conditions d'usage Échec des antiépileptiques ou progression du déficit moteur, lorsque la chirurgie est contre-indiquée	souvent stabilisé avec un traitement d'IgIV, une fois par mois. - Arrêter leur traitement pourrait ainsi conduire à une rechute de la maladie (crise d'épilepsie) et avoir des conséquences graves surtout en pédiatrie (défaut cognitif). - Les experts souhaitent ajouter dans les conditions d'usage que le traitement aux IgIV doit être poursuivi si les personnes présentent une stabilisation de la maladie grâce aux Ig, durant les niveaux jaune et rouge.	- En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques³ - Les IgIV doivent être poursuivies si les personnes présentent une stabilisation de la maladie grâce aux Ig. Niveau rouge : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques³ - Les IgIV doivent être poursuivies si les personnes présentent une stabilisation de la maladie grâce aux Ig. Consensus : oui
Sclérose en plaques rémittente	Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴ Niveau rouge¹ : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴	GUO en neurologie ➤ <u>IgIV en option de traitement :</u> Conditions d'usage : Échec, intolérance ou contre-indications aux traitements reconnus, ou lors de situations particulières comme la grossesse	- Les membres du comité expriment leur accord sur les conditions d'usage pour cette indication dans un contexte de pénurie en IgIV. - Les experts ajoutent que les IgIV doivent être considérées dans des cas exceptionnels pour traiter cette pathologie, car il existe de nombreuses autres options thérapeutiques. - Toutefois, les IgIV devraient être prescrites dans un contexte de grossesse, car toutes les autres options thérapeutiques présentent potentiellement une toxicité pour le fœtus. - Les cliniciens qui suivent ces patientes sont au fait de ces problèmes et pourront dans ce cas particulier faire le meilleur choix de traitement à la lumière de leur expertise. - Les experts du domaine de la sclérose en plaques ont également exprimé leur accord avec les conditions d'usage pour traiter	Aucune modification Consensus : oui

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
			cette maladie neurologique dans un contexte de pénurie en Ig.	
Syndrome myasthénique de Lambert- Eaton (LEMS)	Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴ Niveau rouge¹ : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴	GUO en neurologie ➢ <u>IgIV en option de traitement :</u> Conditions d'usage : Échec, contre-indications ou intolérance aux autres options thérapeutiques	Les membres du comité expriment leur accord avec les conditions d'usage pour cette indication dans un contexte de pénurie en IgIV.	Aucune modification Consensus : oui
Syndrome de l'homme raide	Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴ Niveau rouge¹ : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴	GUO en neurologie ➢ <u>IgIV en option de traitement :</u> Conditions d'usage : Échec ou contre-indications aux médicaments GABAergiques	Les membres du comité expriment leur accord avec les conditions d'usage pour cette indication dans un contexte de pénurie en IgIV.	Aucune modification Consensus : oui
Syndrome opsomyoclonique	Niveau jaune : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴ Niveau rouge¹ : - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques⁴	GUO en neurologie ➢ <u>IgIV en option de traitement :</u> Conditions d'usage : Échec, contre-indications ou intolérance aux autres options thérapeutiques	Les membres du comité expriment leur accord avec les conditions d'usage pour cette indication dans un contexte de pénurie en IgIV.	Aucune modification Consensus : oui
Dermatologie				
Dermatose bulleuse (ex. : pemphigus vulgaire, pemphigoïde bulleuse)	Niveau jaune : - Pas d'utilisation permise, sauf cas d'exception Niveau rouge¹ : - Pas d'utilisation	GUO en dermatologie 1- Pemphigus ➢ <u>IgIV recommandées :</u> Conditions d'usage : Chez les personnes atteintes d'une forme sévère de pemphigus, pour obtenir une rémission rapide	Les membres du comité indiquent que les IgIV doivent être considérées chez des personnes atteintes d'une maladie dermatologique auto-immune avec une forme sévère de la maladie ou qui ne répondent pas assez vite aux traitements standards (ex. : bolus de Solumédrol) durant les niveaux jaune ou rouge de pénurie	Reformulation de l'indication : Pemphigus et groupe des pemphigoïdes (pemphigoïde des muqueuses, pemphigoïde bulleuse et pemphigoïde gestationnelle) Niveau jaune : Chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
		- En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques 2- Groupe des pemphigoïdes : pemphigoïde des muqueuses, pemphigoïde bulleuse et pemphigoïde gestationnelle ➢ <u>IgIV recommandées</u> : Conditions d'usage - Chez les personnes atteintes d'une forme sévère de pemphigoïde ou qui présentent une évolution rapide de la maladie, pour obtenir une rémission rapide - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques	en Ig, surtout lorsque le risque de morbidité ou de mortalité du patient est élevé. - Les experts ajoutent que l'effet des immunosuppresseurs ou du rituximab peut apparaître seulement au bout d'un mois de traitement. Ce délai peut provoquer un détachement épidermique ou intraépidermique qui peut pouvant conduire au développement d'une septicémie ou d'une sténose. - Les membres du comité indiquent qu'il est important de modifier la terminologie de l'indication en l'harmonisant avec le GUO des Ig en dermatologie. - Les experts ajoutent que le rituximab n'est pas encore autorisé au Canada pour traiter ces pathologies alors qu'il est permis par l'agence européenne du médicament et la FDA. - Des travaux afin d'évaluer l'efficacité du rituximab pour traiter ces maladies dermatologiques devront être réalisés dans le futur.	maladie, pour obtenir une rémission rapide - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques Niveau rouge : - Chez les personnes atteintes d'une forme sévère de la maladie, pour obtenir une rémission rapide - En cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres options thérapeutiques Consensus : oui
Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique	Niveau jaune : - Pas d'utilisation permise, sauf cas d'exception Niveau rouge¹ : - Pas d'utilisation	GUO en dermatologie ➢ <u>IgIV non recommandées</u> : Selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, les IgIV peuvent être considérées en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à toutes les autres options thérapeutiques	Au vu des preuves faibles de l'efficacité des IgIV pour traiter un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique, les membres du comité se sont accordés pour indiquer « Pas d'utilisation » aux niveaux jaune et rouge de pénurie en Ig.	Niveau jaune : - Pas d'utilisation Niveau rouge : - Pas d'utilisation Consensus : oui
Note de bas de page du tableau sur les règles spécifiques à respecter selon les indications reconnues pour l'administration des Ig				
1. En phase rouge, un comité d'adjudication servira à évaluer les demandes qui ne répondent pas aux critères et pourra les approuver au cas par cas.	S.O	S.O.	Les membres du comité sont globalement en accord avec les notes de bas de tableau 1, 2 et 4. Les experts indiquent que la note 3 doit être retirée du cadre de gestion des pénuries en Ig.	- Retirer la note 3 de l'annexe 3 - Pour les conditions chroniques, lorsque les immunoglobulines sont administrées en traitement d'entretien, tenter de diminuer la dose au minimum afin d'obtenir une réponse clinique

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
2. Privilégier l'utilisation d'IgSC pour les indications approuvées si disponibles lors de pénurie d'IgIV. 3. Agammaglobulinémie liée au chromosome X ou maladie de Bruton; syndrome hyper IgM; syndrome de Wiskott-Aldrich; hypogammaglobulinémie transitoire du nouveau-né. 4. Pour les conditions chroniques, lorsque les immunoglobulines sont administrées en traitement d'entretien, tenter d'espacer la fréquence des traitements en phases jaune et rouge.			Le numéro de la note de bas de tableau 4 devra être modifié pour le chiffre 3. De plus, les experts indiquent que la recommandation pour les traitements d'entretien doit être changée comme suit : « Pour les conditions chroniques, lorsque les immunoglobulines sont administrées en traitement d'entretien, tenter de diminuer la dose au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante ou d'espacer la fréquence des traitements en phases jaune et rouge. »	satisfaisante ou d'espacer la fréquence des traitements en phases jaune et rouge.
Ajouter un niveau supplémentaire entre les niveaux jaune et rouge	S.O.	S.O.	- Les membres du comité ont indiqué que le niveau jaune correspondant à une réduction d'utilisation de 15 à 50 % des Ig semble trop large. - Les experts ont ajouté qu'il serait peut-être pertinent d'ajouter un niveau orange pour mieux sensibiliser les cliniciens à la gravité de la pénurie en Ig. Toutefois, la création d'un niveau orange avec des conditions d'usage associées à chaque indication semble, selon les experts, être trop complexe à réaliser. - Les membres du comité ont proposé de modifier le niveau jaune par « une réduction d'utilisation de 20-25 à 50 % des Ig » et de consulter Héma-Québec sur ce point.	Ne recommande pas la création d'un niveau alternatif entre les niveaux jaune et rouge. Recommande de redéfinir les niveaux jaune et vert lime.

Règles proposées dans le cadre de gestion des pénuries en Ig du plan des mesures d'urgence [MSSS, 2020b]		Justification Recommandations provenant des guides d'usage optimal (GUO)	Justification Commentaires des membres du comité consultatif	Recommandations de l'INESSS et consensus des membres du comité consultatif
Indication	Condition d'usage dans un contexte de pénurie en Ig			
			• Un comité d'allocation des ressources limitées en IgIV par les pairs entre les phases jaune et rouge permettrait peut-être aux centres hospitaliers d'enclencher une phase de gestion efficiente des stocks d'IgIV. Néanmoins, cette option semble trop complexe à mettre en place dans les banques de sang au Québec, car les IgIV sont un produit qui doit être prescrit en tout temps et très souvent en urgence. • Une autre option a été proposée par les experts, soit de considérer un niveau rouge foncé qui tiendrait compte du nombre de vies sauvées versus la quantité d'IgIV utilisée. • Les experts ont exprimé que l'effort de diviser selon les différentes pathologies et les niveaux vert lime, jaune et rouge a été bien fait d'un point de vue scientifique et clinique. • Pour permettre un usage efficient des IgIV, les experts ont proposé d'implanter les formulaires normalisés AH-241 et AH-240, le plus rapidement possible, dans tous les centres hospitaliers du Québec. • Les experts ont ajouté que durant le niveau jaune, des ressources supplémentaires devront être mises en place pour permettre aux banques de sang d'évaluer ou de confirmer que les prescriptions respectent toutes les conditions d'usage 24 h/24 et 7 j/7 (équipe transfusionnelle de garde).	

ANNEXE B

Traitement des commentaires des lecteurs externes

Tableau B-1 Traitement des commentaires des lecteurs externes

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Lecteur externe 1	
Qualité scientifique du rapport : 9/10	
1. Contenu général:	
1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire? Les informations sont-elles bien présentées? Oui, c'est fluide et bien divisé par spécialité. L'usage des tableaux est clair. 1.2. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste? Oui, la terminologie est bien vulgarisée. 1.3. La méthodologie est-elle robuste? Les références sont bien indiquées. 1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents? Oui, je trouve que l'aspect éthique est peut-être moins bien détaillé/peu insistant. 1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente? Oui, bien résumé. 1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés? Oui, surtout via l'usage des tableaux. 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède? Oui, bien claires. 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois? Malheureusement, oui. 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité? Oui.	1.4. La partie sur l'éthique a été retravaillée afin de permettre de mieux apprécier les enjeux éthiques associés aux recommandations d'usage des Ig dans le cadre de gestion des pénuries en Ig.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
2. Contenu spécifique : <i>Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections de l'avis pour lesquelles vous avez une expertise particulière.</i>	
En ce qui concerne la recommandation portant sur les déficits immunitaires primaires : Je mentionnerai également de réévaluer le poids santé des patients adultes/adolescents afin de juger des doses d'IgG à administrer, surtout à l'initiation du traitement. Ce commentaire est également valide pour les hypogammaglobulinémies secondaires. Des calculateurs de poids santé peuvent être proposés également. Je mentionnerai aussi de vérifier le niveau d'Ig sérique résiduel de façon régulière. Peut-être mentionner le poids santé dans la note de bas de tableau.	Les guides d'usage optimal des Ig publiés par l'INESSS pour différents domaines médicaux mentionnent l'utilisation des calculateurs de dose lors de la prescription ou du renouvellement d'un traitement aux immunoglobulines. Les cliniciens sont également sensibilisés à l'usage de cet outil avec les formulaires normalisés AH-240 « Demande pour immunoglobulines non spécifiques intraveineuses (IgIV) en neurologie » et AH-241 « Demande pour immunoglobulines non spécifiques intraveineuses (IgIV) pour indications AUTRES QUE NEUROLOGIQUES ». De plus, la condition d'usage « Diminuer la cible d'IgG à atteindre au minimum selon la tolérance au cas par cas » traduit un usage efficient des IgIV selon la posologie minimale d'Ig à recommander pour chaque patient. Ainsi, l'usage des calculateurs de poids santé pourrait interférer avec cette recommandation dans un contexte de diminution des réserves ou de pénurie en Ig. Aucune modification n'a donc été apportée à l'avis relativement aux éléments mentionnés ci-dessus. En ce qui concerne le suivi du taux d'IgG sérique durant les niveaux jaune et rouge de pénurie en Ig pour l'indication d'hypogammaglobulinémie secondaire, la recommandation sera modifiée comme suit : « Diminuer la cible d'IgG à atteindre au minimum selon la tolérance au cas par cas et avec un suivi itératif du taux d'IgG sérique ». En ce qui concerne le suivi du taux d'IgG sérique pour l'indication des déficits immunitaires primaires, les experts du comité consultatif précisent que cette recommandation n'est pas nécessaire, car les personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire dont la maladie est contrôlée par un traitement aux IgIV présentent un taux d'IgG constant. Aucune modification n'a donc été apportée à l'avis relativement aux éléments mentionnés ci-dessus.
En ce qui concerne la recommandation de « Se référer à un rhumatologue pour confirmer le diagnostic » pour la maladie de Kawasaki : Ou interniste (pas tous les centres hospitaliers disposent de surspécialisés)	La recommandation a été modifiée comme suit : « Consulter un rhumatologue pour confirmer le diagnostic ».

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	La consultation avec un rhumatologue peut être réalisée par téléphone, permettant ainsi l'accès à un rhumatologue même dans les centres hospitaliers qui ne disposent pas de surspécialistes.
En ce qui concerne la recommandation des IgIV dans le cas d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez les personnes avec une hypogammaglobulinémie profonde : En prévention primaire?	Cette recommandation de traiter avec des IgIV les personnes qui ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et atteintes d'une hypogammaglobulinémie profonde indique implicitement l'usage des IgIV en prévention primaire des infections. Aucune modification n'a donc été apportée à l'avis relativement aux éléments mentionnés ci-dessus.
En ce qui concerne la recommandation pour la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aigüe et chronique : J'ajouterai de se référer à un neurologue	La recommandation pour la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aigüe et chronique est modifiée par l'ajout de la condition d'usage suivante : « Consulter un neurologue ».
Dans la partie sur les résultats et concernant la discussion sur la modification de la recommandation pour l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : Faut-il mentionner que ces ajustements soient appliqués à la fois aux patients sous sclg et IVlg? ou les sclg n'ont pas besoin d'ajustement, car non en situation de pénurie?	Selon l'information contextuelle, la diminution des réserves en Ig attribuable à des problèmes d'approvisionnement et de production dans le contexte actuel de pandémie de la COVID-19 ne touche pour le moment que les réserves en IgIV. Ces problèmes d'approvisionnement ne semblent pas avoir d'impact sur les réserves en IgSC. Aucune modification n'a donc été apportée à l'avis relativement aux éléments mentionnés ci-dessus.
En ce qui concerne les discussions sur la recommandation des Ig pour traiter un déficit immunitaire primaire dans le tableau A-1 de l'annexe A : Bien d'accord de ne pas mentionner de cible thérapeutique d'IgG, spécialement dû au fait que certaines conditions immunologiques ne se présentent pas par une hypogammaglobulinémie.	Aucune modification n'a été apportée à l'avis.
En ce qui concerne les discussions sur la recommandation des Ig pour traiter une dermatomyosite dans le tableau A-1 de l'annexe A : Bien d'accord, surtout que la plupart du temps, il s'agit d'un traitement ponctuel, n'ayant que peu d'impact sur la disponibilité des IgIV. Même commentaire pour la polymyosite.	Aucune modification n'a été apportée à l'avis.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
3. Transfert des connaissances : <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances à la suite de la publication du rapport.</i>	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport? Les gestionnaires de banques de sang, les médecins prescripteurs, les infirmières responsables des perfusions IVIg, les patients doivent également en être avisés le plus tôt possible.	L'information sera prise en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé? Congrès virtuels des différentes spécialités touchées par cela, surtout les congrès québécois/canadiens (AAIQ, CSACI). Les réunions scientifiques du comité médical de chaque hôpital. Un avis aux chefs des départements concernés serait à envisager. Un mot aux patients avec immunodéficience via association de l'APIQ.	L'information sera prise en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
Lecteur externe 2	
Qualité scientifique du rapport : 9/10	
1. Contenu général	
1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire? Les informations sont-elles bien présentées? L'avis est facile à lire. Les tableaux sont très utiles pour résumer l'information contenue dans le document. 1.2. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste? L'avis est facile à lire. Les tableaux sont très utiles pour résumer l'information contenue dans le document. 1.3. La méthodologie est-elle robuste? Oui 1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents? Je crois qu'une réflexion s'impose sur l'approbation des demandes d'Ig aux banques de sang. Une analyse rigoureuse des demandes des formulaires AH pertinents est nécessaire afin d'éviter les abus dans l'utilisation des Ig hors indication. Un comité de révision des demandes pourrait être pertinent ou du moins une révision rétrospective des dossiers à un intervalle prédéfini.	1.4. Dans les recommandations de mise en œuvre, il est indiqué « Le MSSS devrait également s'assurer que les établissements respectent les règles qui y sont proposées afin d'uniformiser les pratiques de prescription entre les prescripteurs et les établissements... ». Aucune modification n'a donc été apportée à l'avis relativement aux éléments mentionnés ci-dessus.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente? Oui 1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés? Oui 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède? Oui 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois? Oui. Toutefois les cibles demandées en pourcentage devraient être réanalysées périodiquement et questionnées. Je n'ai pas les données nécessaires pour comprendre la justification des cibles selon le prix ou la disponibilité, mais cette distinction me paraît superflue. Ne devrait-on pas les combiner par souci de simplicité et compréhension? 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité? Oui.	1.8. La modification des seuils de diminution des réserves en Ig a été faite en raison d'une inquiétude des membres du comité consultatif concernant l'intervalle trop large du niveau jaune de pénurie en Ig (auparavant de 15 à 50 %). Une réduction d'utilisation des Ig de 20 à 50 % des réserves permettra une meilleure gestion des stocks d'IgIV dans les centres hospitaliers durant un niveau jaune de pénurie en Ig. La recommandation dans un contexte de pénurie en Ig reflète le besoin d'une gestion prudente des stocks d'Ig alors que la recommandation dans un contexte de prix élevé reflète le besoin de conscientiser les cliniciens à propos du coût de ce produit tout en conservant l'accès aux quantités d'Ig nécessaires pour la santé et le bien-être des Québécois. Afin de permettre un usage efficient des Ig dans le contexte de pandémie de la COVID-19, la recommandation sur la redéfinition des seuils pour les niveaux jaune et rouge a été modifiée comme suit : « Toutefois, la définition des niveaux vert lime et jaune pourrait être modifiée selon le contexte particulier qui nécessite la mise en œuvre du cadre de gestion des pénuries en Ig. Dans un contexte actuel de pandémie de la COVID-19 où l'enjeu est un problème d'approvisionnement en Ig, une réduction de l'utilisation de 20 à 50 % des Ig, au lieu de 15 à 50 %, est recommandée pour le niveau jaune. Le niveau vert lime devrait ainsi être redéfini selon une réduction d'utilisation d'Ig de 5 à 20 % au lieu 5 à 15 % d'Ig. »

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
2. Contenu spécifique : <i>Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections de l'avis pour lesquelles vous avez une expertise particulière.</i>	
En ce qui concerne la recommandation d'usage des Ig pour traiter la maladie de Kawasaki, durant un niveau rouge de pénurie en Ig : Je suis d'accord avec cette recommandation en niveau rouge. Nous pourrions toutefois considérer rajouter une mention du type : Sauf en présence d'une contre-indication ou intolérance aux autres traitements de deuxième ligne (stéroïdes, biothérapie, agents immunomodulateurs). En ce qui concerne la recommandation d'usage des Ig pour traiter un syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant ayant un lien temporel avec la COVID-19 : Dans cette condition aussi, après échec à une première dose, un traitement alternatif devrait être préconisé en niveau rouge. Je suis d'accord avec ces recommandations, en particulier de ne pas répéter le traitement en cas d'échec à une première dose.	L'objectif de ce projet est d'orienter le MSSS quant aux règles à inclure dans le cadre de gestion des pénuries en Ig afin de permettre un usage efficient des ressources limitées d'Ig. Recommander une autre option thérapeutique pour traiter une personne atteinte de la maladie de Kawasaki ou d'un syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant ayant un lien temporel avec la COVID-19 et avec une contre-indication ou une intolérance aux Ig reflète plutôt une prise en charge de ces deux maladies et non pas une utilisation efficiente des IgIV. Aucune modification n'a donc été apportée à l'avis relativement aux éléments mentionnés ci-dessus.
À propos de la note de bas de tableau n°3 : La fréquence ou la dose totale? Certains cliniciens préfèrent diminuer la dose que de diminuer l'intervalle, ce qui ne change rien par rapport à la consommation d'Ig.	La note de bas tableau n°3 est associée seulement à des maladies neurologiques, soit la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë et chronique, la neuropathie motrice multifocale, la dermatomyosite, la polymyosite, l'encéphalite de Rasmussen, la sclérose en plaques rémittente, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, le syndrome de l'homme raide et le syndrome opsomyoclonique. Afin de permettre un usage efficient des Ig, la note de bas de tableau n°3 a été modifiée comme suit : « Pour les conditions chroniques, lorsque les immunoglobulines sont administrées en traitement d'entretien, tenter de diminuer la dose au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante ou d'espacer la fréquence des traitements en phases jaune et rouge.»
En ce qui concerne la recommandation relative à la redéfinition des seuils pour les niveaux jaune et rouge de pénurie en Ig : Cela ne rajoute-t-il pas seulement de la confusion de faire une distinction entre la disponibilité et le prix? Je mettrais les mêmes cibles. Une différence de 5% ne me semble pas justifiée.	Afin de permettre un usage efficient des Ig dans le contexte de la pandémie de la COVID-19, la recommandation sur la redéfinition des seuils pour les niveaux jaune et rouge a été modifiée comme suit : « Toutefois, la définition des niveaux vert lime et jaune pourrait être modifiée selon le contexte particulier qui nécessite la mise en œuvre du cadre de gestion des pénuries en Ig. Dans un contexte actuel de pandémie de la COVID-19 où l'enjeu est un problème d'approvisionnement en Ig, une réduction d'utilisation de 20 à 50 % des Ig, au lieu de 15 à 50 %, est recommandée pour le niveau jaune. Le niveau vert lime devrait ainsi être redéfini

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	selon une réduction d'utilisation d'Ig de 5 à 20 %, au lieu 5 à 15 %.»
3. Transfert des connaissances : <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances à la suite de la publication du rapport.</i>	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport? Aucune information	S.O.
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé? Aucune information	S.O.
Lecteur externe 3	
Qualité scientifique du rapport : 8/10	
1. Contenu général:	
1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire? Les informations sont-elles bien présentées? Je crois que ce serait pertinent de mieux définir les niveaux vert/jaune/rouge en indiquant ce qu'ils représentent par rapport au niveau de pénurie en IgIV. Je trouve que les écarts de réduction d'utilisation des IgIV de 15 à 50%, 5 à 25%... sont des écarts très grands qui peuvent être difficiles à appliquer ou transposer à notre utilisation des IgIV en clinique. Toute cette section 2.2 est plutôt ardue à lire. Serait-il possible d'envisager faire une corrélation plus concrète et simple entre la disponibilité des IgIV et notre utilisation de ce traitement? Ainsi, il serait probablement assez concret pour les prescripteurs d'IgIV de faire la corrélation entre les différents niveaux vert/jaune/rouge en fonction de la disponibilité et l'utilisation des Ig. Je crois que la collaboration des MD serait améliorée et le côté arbitraire des pourcentages de diminution éliminé. Pourquoi « vert lime » plutôt que simplement « vert »???? Ça laisse supposer qu'il y a un niveau Vert.	1.1 Durant le printemps 2020, le MSSS a modifié le cadre de gestion des pénuries en Ig en créant un niveau alternatif vert lime, entre les niveaux vert et jaune (auparavant diminution des réserves de 5 à 15 %). Ce niveau vert lime a été créé pour conscientiser les médecins à la diminution des réserves en Ig en raison des signaux indiquant qu'à court terme la demande risque de dépasser les capacités en Ig. Le niveau vert correspond à des réserves en Ig qui satisfont à la demande. Les niveaux vert/vert lime/jaune/rouge sont bien définis dans l'annexe 3 du cadre de gestion des pénuries en Ig. La modification des seuils de disponibilité des différents niveaux a été établie de manière arbitraire et en collaboration avec des représentants d'Héma-Québec et des cliniciens spécialisés dans chacun des domaines médicaux à l'étude, car l'intervalle du niveau jaune (auparavant de 15 à 50 %) est apparu comme trop large pour avoir un réel impact sur une gestion efficiente des stocks en Ig. Afin de permettre un usage efficient des Ig dans le contexte de pandémie de la COVID-19, la recommandation sur la redéfinition des seuils pour les niveaux jaune et rouge a été modifiée comme suit :

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
1.2. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste? Oui, sauf la section 2.2 telle que ci-haut. 1.3. La méthodologie est-elle robuste? Oui 1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents? Oui pour la neurologie. 1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente? Oui 1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés? J'aurais tendance à identifier dans le résumé (section qui sera la plus lue) la spécialité concernée par les recommandations i.e Hématologie, Immunologie, Neurologie	« Dans le cadre de gestion des pénuries en Ig, les niveaux des réserves en Ig sont définis comme suit : • Niveau vert : les réserves en Ig satisfont à la demande. • Niveau vert lime : les réserves sont réduites ou encore suffisantes, mais des signaux indiquent qu'à court terme la demande risque de surpasser les capacités. • Niveau jaune : les réserves d'Ig sont réduites pour une période brève ou prolongée. • Niveau rouge : il y a pénurie grave et prolongée d'Ig. » Un niveau alternatif de disponibilité des réserves entre le niveau jaune et le niveau rouge ne devrait pas être créé. Toutefois, la définition des niveaux vert lime et jaune pourrait être modifiée selon le contexte particulier qui nécessite la mise en œuvre du cadre de gestion des pénuries en Ig. Dans un contexte actuel de pandémie de la COVID-19 où l'enjeu est un problème d'approvisionnement en Ig, une réduction d'utilisation de 20 à 50 % des Ig, au lieu de 15 à 50 %, est recommandée pour le niveau jaune. Le niveau vert lime devrait ainsi être redéfini selon une réduction d'utilisation d'Ig de 5 à 20 %, au lieu 5 à 15 %. 1.6. Les modifications ont été apportées à l'avis selon les commentaires du lecteur externe.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède? Oui 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois? Oui. 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité? Je n'ai pas eu le temps de les réviser en détail, mais globalement oui (en neurologie)	
2. Contenu spécifique : <i>Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections de l'avis pour lesquelles vous avez une expertise particulière.</i>	
Commentaire global sur l'avis : Les recommandations en neurologie sont adéquates. J'aurais tendance à ajouter qu'en « situation rouge », pour la CIDP, les échanges plasmatiques et les traitements immunosuppresseurs, telle la corticothérapie, devraient être considérés. Ceci est noté dans le tableau A-1, mais pas dans le résumé.	L'objectif de ce projet est d'orienter le MSSS quant aux règles à inclure dans le cadre de gestion des pénuries en Ig afin de permettre un usage efficient des ressources limitées en Ig. L'identification de traitements alternatifs aux IgIV dans un contexte de pénurie fera l'objet de travaux ultérieurs. Aucune modification n'a donc été apportée à l'avis relativement aux éléments mentionnés ci-dessus.
En ce qui concerne la recommandation pour le syndrome de Guillain-Barré, niveau rouge : En cas de contre-indication, de non-disponibilité ou d'intolérance aux échanges plasmatiques.	La modification proposée a été ajoutée à l'avis comme suit : « Niveau rouge : en cas de contre-indication, de non-disponibilité ou d'intolérance aux échanges plasmatiques ».
En ce qui concerne la recommandation pour la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire : Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire (ENLEVER LE MOT AIGÛE. L'AIDP est le GBS mentionné ci-haut) chronique, conditions d'usage : Niveaux jaune et rouge : Traitement initial : en première intention pour les patients qui ont une incapacité modérée ou sévère; Traitement d'entretien² : réévaluer la dose au minimum et espacer au maximum l'intervalle entre deux traitements afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante³. Pour le niveau rouge, mentionner que les immunosuppresseurs ou les échanges plasmatiques sont des alternatives thérapeutiques à considérer.	L'indication de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aigüe et chronique sera remplacée par « polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique » dans l'ensemble de l'avis. De plus la recommandation d'usage des Ig pour cette indication a été modifiée comme suit : « Niveaux jaune et rouge : Traitement initial : en première intention pour les patients ayant une incapacité modérée ou sévère; Traitement d'entretien² : réévaluer la dose au minimum afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante ou espacer la fréquence des traitements; Consulter un neurologue. » L'objectif de ce projet est d'orienter le MSSS quant aux règles à inclure dans le cadre de gestion des pénuries en Ig afin de permettre un usage efficient des ressources limitées d'Ig. L'identification de traitements alternatifs aux IgIV dans un contexte de pénurie fera l'objet de travaux ultérieurs.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	Aucune modification n'a donc été apportée à l'avis relativement aux éléments mentionnés ci-dessus.
3. Transfert des connaissances : <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances à la suite de la publication du rapport</i>	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport? Neurologues, hématologues, immunologies, rhumatologues, dermatologues, internistes et personnes travaillant dans les banques de sang.	L'information sera prise en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé? En neurologie : congrès de l'Association des neurologues du Québec (ANQ), site Internet du l'ANQ et en faire mention dans la lettre mensuelle que l'ANQ envoie aux neurologues.	L'information sera prise en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

*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

