



INSTITUT UNIVERSITAIRE  
DE CARDIOLOGIE  
ET DE PNEUMOLOGIE  
DE QUÉBEC

Unité d'évaluation des technologies  
et des modes d'intervention en santé  
**UETMIS**

## Induction de l'immunosuppression chez les patients qui subissent une transplantation cardiaque

### Rapport d'évaluation

**02-19**

préparé par

Sylvain Bussières, PhD  
Maude Moisan, Pharm. D. (c)  
Francine Aumont, M.Sc.  
Nathalie Châteauvert, B.Sc, B. pharm, M.Sc  
Yves Lacasse, M.D., M.Sc., FRCPC

UETMIS-IUCPQ-UL

Juillet 2019



## Induction de l'immunosuppression chez les patients qui subissent une transplantation cardiaque

Rapport d'évaluation

02-19

préparé par

Sylvain Bussières<sup>1</sup>, PhD  
Maude Moisan<sup>1</sup>, Pharm. D. (c)  
Francine Aumont<sup>1</sup>, M.Sc.  
Yves Lacasse<sup>1-2</sup>, M.D., M.Sc., FRCPC

<sup>1</sup> UETMIS, IUCPQ-Université Laval

<sup>2</sup> Département de pneumologie et responsable des activités d'ETMIS,  
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval

Juillet 2019

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) de l'IUCPQ-Université Laval.

## **COORDINATION**

Sylvain Bussières, agent de planification, de programmation et de recherche (APPR) en ETMIS, IUCPQ-UL  
Dr Yves Lacasse, directeur scientifique de l'UETMIS, IUCPQ-UL

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité d'ETMIS de l'IUCPQ-UL, s'adresser à :  
Sylvain Bussières, APPR en ETMIS  
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval (IUCPQ-UL)  
2725, chemin Ste-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5  
sylvain.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

### **Comment citer ce document :**

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (UETMIS-IUCPQ-UL). Induction de l'immunosuppression chez les patients qui subissent une transplantation cardiaque – Rapport d'évaluation préparé par Sylvain Bussières, Francine Aumont, Maude Moisan et Yves Lacasse, (ETMIS-IUCPQ-UL 02-19) Québec, 2019, VIII- 36 p.

Dans ce document, l'emploi du masculin pour désigner des personnes n'a d'autres fins que celle d'alléger le texte. Les photos et images utilis es dans ce document sont libres de droits d'auteur.

Copyright   2019 ETMIS – IUCPQ-UL.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autoris e à des fins non commerciales, à condition que la source soit mentionn e.

## **MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL**

Nathalie Châteauvert, pharmacienne, IUCPQ-UL

Dr Joëlle Morin, cardiologue, IUCPQ-UL

Dr Bernard Cantin, cardiologue, IUCPQ-UL

Maude Moisan, étudiante au doctorat en pharmacie, Université Laval

Sylvain Bussièrès, APPR en ETMIS, Direction des services professionnels, IUPCQ-UL

Dr Yves Lacasse, pneumologue, directeur scientifique de l'UETMIS de l'IUCPQ-UL

## **FINANCEMENT**

Ce projet a été financé par l'IUCPQ-UL.

## AVANT-PROPOS

---

Le Comité directeur scientifique de l'UETMIS de l'IUCPQ-UL a pour mission de soutenir et de conseiller les décideurs (gestionnaires, médecins et professionnels) dans la prise de décision relative à la meilleure allocation de ressources visant l'implantation d'une technologie ou d'un mode d'intervention en santé ou la révision d'une pratique existante.

### **LE COMITÉ DIRECTEUR SCIENTIFIQUE DE L'UETMIS DE L'IUCPQ-UL**

Dr Daniel Lefrançois, directeur des services professionnels

M<sup>me</sup> Isabelle Poirier, adjointe au directeur des services professionnels – affaires médicales

Dr Yves Lacasse, directeur scientifique de l'UETMIS et représentant du département multidisciplinaire de pneumologie et de chirurgie thoracique

M. Sylvain Bussières, agent de planification, de programmation et recherche en ETMIS

M<sup>me</sup> Catherine Tremblay, Service de génie biomédical

Dr Mathieu Bernier, Département multidisciplinaire de cardiologie

Dr<sup>e</sup> Odette Lescelleur, Département de chirurgie générale et bariatrique

M<sup>me</sup> Nathalie Châteauvert, pharmacienne

Dr Sergio Pasian, Département d'imagerie médicale

Dr Daniel Garceau, représentant du secteur du grand programme de médecine générale et spécialisée

M<sup>me</sup> Carole Lavoie, coordonnatrice des risques et de la qualité, Direction de la qualité, de l'évaluation et de l'éthique

M. Serge Simard, biostatisticien, centre de recherche de l'IUCPQ-UL

Ce document présente les informations répertoriées au 16 octobre 2018 pour les volets efficacité et sécurité selon la méthodologie de recherche documentaire développée. Ces informations ne remplacent pas le jugement du clinicien. Elles ne constituent pas une approbation ou un désaveu du mode d'intervention ou de l'utilisation de la technologie en cause.

Ce document n'engage d'aucune façon la responsabilité de l'IUCPQ-UL, de son personnel et des professionnels à l'égard des informations transmises. En conséquence, les auteurs, l'IUCPQ-UL, les membres du groupe de travail de même que les membres du Comité directeur scientifique de l'UETMIS ne pourront être tenus responsables en aucun cas de tout dommage de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation ou de l'interprétation de ces informations.

### **DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS**

Aucun conflit d'intérêts n'a été rapporté.

## SOMMAIRE

---

La transplantation cardiaque est une intervention chirurgicale qui est utilisée lorsqu'il est impossible de traiter l'insuffisance cardiaque ou d'autres cardiomyopathies terminales au moyen de médicaments ou d'autres interventions chirurgicales. Plusieurs complications sont possibles à la suite d'une transplantation cardiaque, dont le rejet du greffon. Afin de prévenir le risque de rejet du nouvel organe, un traitement d'immunosuppression est administré, lequel comprend deux phases, soit l'induction et la maintenance. À l'heure actuelle, la pertinence du traitement d'induction et l'efficacité des différents agents disponibles font l'objet d'une controverse dans la littérature scientifique. À la suite d'une demande du Département de pharmacie de l'IUCPQ-UL, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) de l'IUCPQ a été mandatée afin d'évaluer les meilleures pratiques pour l'induction de l'immunosuppression chez les patients qui subissent une transplantation cardiaque.

L'analyse de l'ensemble des données probantes disponibles n'a pas permis de déterminer si l'utilisation de l'induction de l'immunosuppression permettait de réduire le risque de mortalité et de rejet du greffon par rapport à l'absence d'induction. L'incidence de rejet aigu pourrait toutefois être réduite chez les patients traités avec un IL-2 RA par rapport à l'absence d'induction, et chez les patients traités avec un anticorps polyclonal (ATG) par rapport à un IL-2 RA. Dans une perspective de pertinence clinique et de meilleure utilisation des ressources, l'induction de l'immunosuppression à l'ensemble des patients subissant une transplantation cardiaque est une pratique qui pourrait être reconsidérée. Selon les organismes professionnels qui se sont prononcés à propos de l'induction de l'immunosuppression, l'ATG pourrait être administré à une population jugée à haut risque de rejet aigu. L'induction de l'immunosuppression en transplantation cardiaque peut également s'avérer une stratégie afin de retarder l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine chez les patients avec fonction rénale altérée. À la lumière de la révision des données issues de la littérature, le protocole d'induction de l'immunosuppression pourrait être révisé afin d'évaluer et de considérer l'ATG en cas de haut risque de rejet.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

---

<b>ATG</b>	Anti-thymocyte globulin
<b>CCS</b>	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
<b>CMV</b>	Cytomégalovirus
<b>ECR</b>	Essai clinique randomisé
<b>DFG</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>DSA</b>	<i>Donor-specific antibody</i>
<b>ETMIS</b>	Évaluation des technologies et modes d'intervention en santé
<b>IL-2RA</b>	Antagoniste du récepteur de l'interleukine-2
<b>ISHLT</b>	International Society of Heart and Lung Transplantation
<b>IUCPQ-UL</b>	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval
<b>MMF</b>	Mycophenolate mofetil
<b>PRA</b>	<i>Panel reactive antigen</i>
<b>rATG</b>	Rabbit anti-thymocyte globulin



## TABLE DES MATIÈRES

---

AVANT-PROPOS.....	III
SOMMAIRE .....	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES.....	V
TABLE DES MATIÈRES .....	VI
LISTE DES ANNEXES.....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
1. INTRODUCTION.....	1
2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION.....	2
<b>2.1 Question décisionnelle.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Questions d'évaluation .....</b>	<b>2</b>
3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION.....	3
<b>3.1 Évaluation de l'efficacité et de la sécurité.....</b>	<b>3</b>
3.1.1 Recherche documentaire .....	3
3.1.2 Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications .....	3
3.1.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données .....	3
<b>3.2 Enquête auprès de centres de greffe cardiaque à l'échelle internationale .....</b>	<b>5</b>
<b>3.3 Coûts associés à l'induction de l'immunosuppression .....</b>	<b>5</b>
<b>3.4 Contextualisation.....</b>	<b>5</b>
<b>3.5 Révision.....</b>	<b>6</b>
4. INFORMATIONS GÉNÉRALES.....	7
<b>4.1 Greffe cardiaque .....</b>	<b>7</b>
<b>4.2 Traitements immunosuppresseurs .....</b>	<b>7</b>
5. RÉSULTATS.....	9
<b>5.1 Efficacité et sécurité des traitements d'induction de l'immunosuppression chez les patients qui subissent une transplantation cardiaque .....</b>	<b>9</b>
5.1.1 Sélection des documents .....	9
5.1.2 Guides de pratique clinique et consensus d'experts .....	10
5.1.2.3 Appréciation des données issues des guides de pratique clinique .....	11
5.1.3 Résultats de l'efficacité et de la sécurité des agents d'induction chez les patients qui subissent une greffe cardiaque .....	12
<b>5.2 Appréciation des données sur l'efficacité et la sécurité .....</b>	<b>16</b>
<b>5.3 Résultats de l'enquête auprès des pharmaciens spécialistes en transplantation.....</b>	<b>16</b>
5.3.1 Limites des résultats de l'enquête .....	17
6. DISCUSSION.....	19
<b>6.1 L'induction de l'immunosuppression en transplantation cardiaque : un traitement qui pourrait être ciblé chez les patients à risque élevé de rejet aigu.....</b>	<b>19</b>

<b>6.2 L'induction de l'immunosuppression en transplantation cardiaque peut s'avérer une stratégie afin de retarder le traitement de maintenance chez les patients avec fonction rénale altérée .....</b>	<b>20</b>
<b>6.3 Les données probantes ne permettent pas de statuer sur l'utilisation des antimétabolites lors de l'induction de l'immunosuppression.....</b>	<b>20</b>
7. RECOMMANDATION .....	21
8. CONCLUSION .....	22
ANNEXES .....	23
RÉFÉRENCES .....	35

## LISTE DES ANNEXES

---

ANNEXE 1. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE GRISE .....	23
ANNEXE 2. STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES .....	25
ANNEXE 3. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS .....	30
ANNEXE 4. LISTE DES PUBLICATIONS EXCLUES ET RAISONS D'EXCLUSIONS.....	31
ANNEXE 5. QUESTIONNAIRE AUPRÈS DES PHARMACIENS SPÉCIALISTES EN TRANSPLANTATION .....	32
ANNEXE 6. INDICATEURS RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES RANDOMISÉES.....	34

## LISTE DES FIGURES

---

FIGURE 1. DIAGRAMME DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES DOCUMENTS PORTANT SUR LA RECHERCHE DE REVUES SYSTÉMATIQUES, GUIDES DE PRATIQUE ET CONSENSUS D'EXPERTS.....	9
FIGURE 2. DIAGRAMME DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES DOCUMENTS (MISE À JOUR DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE DE PENNINGA ET COLL.).....	10

## LISTE DES TABLEAUX

---

TABLEAU 1. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DES DOCUMENTS (QUESTIONS 1 ET 2).....	4
TABLEAU 2. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DES DOCUMENTS (QUESTIONS 3 ET 4).....	5
TABLEAU 3. TRAITEMENTS D'INDUCTION IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISÉS CHEZ LES PATIENTS SUBISSANT UNE GREFFE CARDIAQUE .....	8
TABLEAU 4. SOMMAIRE DES CONSTATS ISSUS DU GUIDE DE PRATIQUE CLINIQUE ET DES CONSENSUS D'EXPERTS CONCERNANT LES AGENTS D'INDUCTION RECOMMANDÉS CHEZ LES PATIENTS QUI SUBISSENT UNE GREFFE CARDIAQUE .....	11
TABLEAU 5. CARACTÉRISTIQUES DES MÉTA-ANALYSES PORTANT SUR L'INDUCTION DE L'IMMUNOSUPPRESSION À LA SUITE D'UNE GREFFE CARDIAQUE.....	13
TABLEAU 6. RÉSUMÉ DES PRINCIPALES CONCLUSIONS DES MÉTA-ANALYSES.....	14
TABLEAU 7. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE DE PRATIQUE.....	18

## 1. INTRODUCTION

---

La transplantation cardiaque est une intervention chirurgicale qui est utilisée lorsqu'il est impossible de traiter l'insuffisance cardiaque ou d'autres cardiomyopathies terminales au moyen de médicaments ou d'autres interventions chirurgicales. Plusieurs complications sont possibles à la suite d'une transplantation cardiaque, dont le rejet du greffon. Les immunosuppresseurs sont la pierre angulaire des traitements à utiliser à la suite d'une greffe cardiaque afin de prévenir le rejet du nouvel organe. Les traitements d'immunosuppression comprennent deux phases distinctes, soit le traitement d'induction ainsi que le traitement de maintenance.

Selon l'*International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHTL), les traitements d'induction sont utilisés chez environ 53% des patients greffés cardiaques [1]. À l'heure actuelle, la pertinence du traitement d'induction et l'efficacité des différents agents disponibles font l'objet d'une controverse dans la littérature scientifique. Au cours des quatre dernières années (2015 à 2018), 85 patients ont subi une transplantation cardiaque à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (IUCPQ-UL). Ces patients ont tous reçu un traitement d'induction avec le basiliximab (Simulect<sup>MD</sup>), un anticorps monoclonal antagoniste des récepteurs interleukines 2, soit l'agent immunosuppresseur principalement utilisé à l'IUCPQ-UL.

À la suite d'une demande du Département de pharmacie de l'IUCPQ-UL, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) de l'IUCPQ a été mandatée afin d'évaluer les meilleures pratiques pour l'induction de l'immunosuppression chez les patients qui subissent une transplantation cardiaque.

## 2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION

---

### 2.1 Question décisionnelle

Quelles sont les meilleures pratiques pour l'induction de l'immunosuppression chez les patients qui subissent une transplantation cardiaque?

### 2.2 Questions d'évaluation

1. Quelle est l'efficacité clinique de l'induction de l'immunosuppression à l'aide d'anticorps dirigés contre les lymphocytes T au moment de la transplantation cardiaque?
2. Quelles sont les complications et les effets indésirables liés à l'induction de l'immunosuppression à l'aide d'anticorps dirigés contre les lymphocytes T?
3. Quel est le meilleur traitement à offrir pour les patients ayant une fonction rénale altérée et les patients sensibilisés (jeunes patients, femmes multipares, patients subissant une greffe, patients porteurs d'une assistance ventriculaire mécanique avant la greffe, etc.)?
4. Quelle est la pertinence d'administrer un antimétabolite quelques heures avant la transplantation cardiaque?

## 3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

---

### 3.1 Évaluation de l'efficacité et de la sécurité

#### 3.1.1 Recherche documentaire

Les Tableaux 1 et 2 résument les critères d'éligibilité, les limites ainsi que les indicateurs définis *a priori* utilisés pour effectuer la recherche documentaire en lien avec les questions d'évaluation pour les volets de l'efficacité et des effets indésirables. Une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir des bases de données indexées *Medline (PubMed)*, *Embase*, du *Centre for Reviews and Dissemination* et de la librairie *Cochrane*. Une recension des publications scientifiques a également été effectuée à partir de sites Internet d'organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) ainsi que ceux d'associations professionnelles afin de rechercher des documents pertinents (littérature grise). La liste des organismes et des bases de données considérés est présentée à l'Annexe 1. Les stratégies de recherche qui ont été utilisées sont présentées à l'Annexe 2. Une recherche a été effectuée afin d'identifier les études de synthèse, avec ou sans méta-analyse, les documents méthodologiques et les guides de pratique. En absence d'études de synthèse ou en raison d'une qualité méthodologique insuffisante des études disponibles, la recherche documentaire s'est poursuivie dans le respect de la hiérarchie des devis d'études présentées au Tableau 1 sous diverses conditions incluant 1) l'absence d'étude de synthèse ; 2) des études de synthèse de qualité méthodologique insuffisante ; 3) la mise à jour d'une étude de synthèse ; 4) des études primaires de faible qualité incluses dans l'étude de synthèse ; 5) un nombre limité d'essais cliniques randomisés (ECR) ou 6) des ECR de faible qualité méthodologique. Les bibliographies des articles pertinents ont aussi été examinées pour relever d'autres références d'intérêt. La recherche de protocoles d'études de synthèse en cours de réalisation a été effectuée dans la bibliothèque *Cochrane* et dans la base de données PROSPERO du *Centre for Reviews and Dissemination (The University of York, National Institute for Health Research; [www.crd.york.ac.uk/prospéro/](http://www.crd.york.ac.uk/prospéro/))*. Les sites [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) des *U.S. National Institutes of Health* et *Current Controlled Trials Ltd. De Springer Science+Business Media (BioMed Central, [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com))* ont été consultés pour retracer des ECR en cours. Les résultats de cette recherche sont présentés à l'Annexe 3.

#### 3.1.2 Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications

La sélection des études a été effectuée de manière indépendante par deux évaluateurs, Sylvain Bussièrès (SB) et Francine Aumont (FA) pour les questions d'évaluation 1 et 2, et par SB et Maude Moisan (MM) pour les questions 3 et 4. Les critères d'inclusion et les limites appliqués sont spécifiés au Tableau 1. En cas de désaccord, l'avis d'un troisième évaluateur (Y.L.) était sollicité afin de parvenir à un consensus.

#### 3.1.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données

L'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques ainsi que des guides de pratique clinique a été réalisée par un évaluateur (SB) à l'aide des grilles R-AMSTAR [2] et AGREE II [3], respectivement. Les études originales ont été évaluées à partir des grilles d'analyse adaptées du guide méthodologique de l'UETMIS du CHU de Québec-Université Laval. Les études dont la qualité méthodologique était insuffisante ont été exclues. L'extraction des données a été effectuée par un évaluateur (SB) à l'aide d'une grille spécifique à ce projet. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 4.

**TABLEAU 1. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DES DOCUMENTS (QUESTIONS 1 ET 2)**

CRITÈRES D'INCLUSION	
<b>Population</b>	Patients subissant une transplantation cardiaque
<b>Intervention</b>	<p>Induction de l'immunosuppression avec un</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anticorps monoclonal</b> antagoniste du récepteur de l'interleukine-2 (IL-2 RA), tel le basiliximab, inolimomab ou daclizumab.</li> <li>• <b>Anticorps polyclonaux</b> : anti-thymocyte globulin (ATG), anti-lymphocyte globulin (ALG)</li> <li>• Anticorps monoclonaux autres que IL-2 RA, incluant l'alemtuzumab et le muromonab-CD3</li> </ul>
<b>Comparateur</b>	<p>Les essais cliniques ayant effectué les comparaisons suivantes seront incluses :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. N'importe quel type d'induction par rapport à aucune induction</li> <li>2. Induction avec IL-2 RA par rapport à aucune induction</li> <li>3. Anticorps monoclonal (autre que IL-2 RA) par rapport à aucune induction</li> <li>4. Induction avec IL-2 RA par rapport à un anticorps monoclonal (autre que IL-2 RA)</li> <li>5. Induction avec IL-2 RA par rapport à une induction avec anticorps polyclonal</li> <li>6. Anticorps monoclonal (autre que IL-2 RA) par rapport à une induction avec anticorps polyclonal</li> <li>7. Induction par ATG par rapport à une induction avec ALG</li> <li>8. Induction avec ATG à haute dose par rapport à une dose standard;</li> <li>9. ATG produit chez le lapin (<i>Thymoglobulin</i>) par rapport à l'ATG produit chez le lapin fabriqué par Frenesius (<i>rATG-Frenesius</i>)</li> </ol>
<b>Types de documents</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Essais cliniques randomisés (ECR)</li> </ol>
<b>Éléments recherchés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalité de toute cause</li> <li>- Rejet du greffon</li> <li>- Infections, à l'exception de celles à cytomégalovirus (CMV)</li> <li>- Infection à CMV</li> <li>- Syndrome lymphoprolifératif post-greffe</li> <li>- Néoplasies (ou cancer, tel que défini dans l'étude)</li> <li>- Événement indésirable (non mentionné dans un autre indicateur)</li> <li>- Hypertension</li> <li>- Vasculopathie du greffon</li> <li>- Créatinine sérique</li> <li>- Insuffisance rénale nécessitant une dialyse chronique</li> <li>- Qualité de vie</li> <li>- Immunosuppression sans stéroïdes</li> <li>- Réduction de l'utilisation d'un inhibiteur de calcineurine</li> </ul>
LIMITES	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langue : français et anglais</li> <li>• Exclusion : transplantations cardiaques pédiatriques</li> <li>• Études ayant procédé à une transplantation cœur-rein, cœur-poumon ou cœur-foie.</li> <li>• Période : Novembre 2012 jusqu'au 16 octobre 2018</li> </ul>

**TABLEAU 2. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DES DOCUMENTS (QUESTIONS 3 ET 4)**

CRITÈRES D'INCLUSION	
<b>Population</b>	Patients subissant une transplantation cardiaque
<b>Intervention</b>	Induction de l'immunosuppression telle que défini au tableau 1
<b>Types de documents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guides de pratique</li> <li>• Enquête auprès de centres de greffe cardiaque au niveau international</li> </ul>
<b>Éléments recherchés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meilleur traitement à offrir pour les patients ayant une fonction rénale altérée</li> <li>- Meilleur traitement à offrir pour les patients avec haut taux d'anticorps réactifs avant la greffe</li> <li>- Meilleur traitement pour patients subissant une regreffe</li> <li>- Utilisation d'un antimétabolite quelques heures avant la transplantation cardiaque</li> </ul>
LIMITES	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langue : français et anglais</li> <li>• Exclusion : documents en lien avec les transplantations cardiaques pédiatriques</li> <li>• Documents en lien avec les transplantations cœur-rein, cœur-poumon ou cœur-foie.</li> <li>• Période : Novembre 2012 jusqu'au 16 octobre 2018</li> </ul>

### 3.2 Enquête auprès de centres de greffe cardiaque à l'échelle internationale

Un questionnaire dont l'objectif était de documenter la pratique clinique en lien avec l'utilisation de l'induction de l'immunosuppression en greffe cardiaque a été élaboré sur le site internet Survey Monkey (voir Annexe 5). L'enquête a été envoyée à un réseau de pharmaciens de centres de greffe cardiaque à l'échelle internationale, le *Pharmacy and Pharmacology Council*, par l'intermédiaire du forum de l'*International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT). L'extraction des données a été effectuée dans une base de données Excel par deux évaluateurs (M.M. et S.B.).

### 3.3 Coûts associés à l'induction de l'immunosuppression

Le coût associé à l'utilisation du basiliximab selon le protocole d'induction de l'IUCPQ-UL (2 doses de 20mg IV) est de 3 400\$, tandis que celui du *rabbit* anti-thymocyte globulin (rATG) (3 doses de 125mg IV) est de 4 875\$. Ces données ont été fournies par le département de pharmacie de l'IUCPQ-UL.

### 3.4 Contextualisation

La démarche d'évaluation a été réalisée en collaboration avec des experts de l'IUCPQ-UL. La composition du groupe de travail interdisciplinaire est présentée à la page II. Les membres de ce groupe ont participé à l'identification des enjeux et des dimensions à considérer pour la recherche d'informations ainsi qu'à l'analyse de la synthèse des connaissances issues de la démarche d'évaluation réalisée. Les échanges ont contribué à la compréhension du contexte de l'évaluation, à l'identification des aspects organisationnels à considérer ainsi qu'à l'élaboration des constats et des recommandations.



### 3.5 Révision

Le rapport a été révisé par des membres du groupe de travail interdisciplinaire (voir liste en page II). Il a également été révisé par le Comité directeur scientifique de l'UETMIS de l'IUCPQ-UL et adopté au mois de juillet 2019.

## 4. INFORMATIONS GÉNÉRALES

---

### 4.1 Greffe cardiaque

La greffe cardiaque est une option de traitement de dernier recours pour certains patients souffrants d'insuffisance cardiaque de phase terminale impossible à traiter. En effet, la transplantation est généralement envisagée lorsque le patient présente une cardiopathie ischémique, un autre type de cardiomyopathie (idiopathique, congénitale, virale, hypertrophique, etc.) ou autre pathologie empêchant le cœur de se contracter normalement (amyloïdose, sarcoïdose, etc.) [4]. En 2015, plus de 135 000 transplantations cardiaques dans le monde avaient été rapportées dans le registre de l'*international society for heart and lung transplantation* (ISHLT), dont 5 000 ayant été effectuées au cours de l'année 2015 [1].

Les principales complications associées à la transplantation cardiaque sont le rejet, les infections, les néoplasies et les décès. Le rejet immunologique naturel du greffon par l'organisme hôte occasionne une augmentation de la morbidité [5] et de la mortalité à 30 jours [6]. Par conséquent, les greffés cardiaques doivent prendre différents médicaments (antibiotiques, antiviraux et antifongiques) pour prévenir les infections ainsi que des immunosuppresseurs pour supprimer la réponse immunitaire naturelle du corps afin de prévenir le rejet.

### 4.2 Traitements immunosuppresseurs

Le traitement d'immunosuppression est nécessaire lors d'une transplantation cardiaque afin d'augmenter la survie du greffon et de réduire la mortalité. Ce traitement comprend deux phases, soit le traitement d'induction et le traitement de maintenance [4]. Le régime optimal d'immunosuppression permettant de prévenir le rejet, le dysfonctionnement du greffon et la vasculopathie à la suite d'une transplantation cardiaque n'est pas clairement établi [7].

#### 4.2.1 Traitement d'induction

Le traitement d'induction consiste à donner un traitement d'immunosuppression avant ou pendant la transplantation cardiaque, et ce pour une très courte période de temps. Ce traitement fait appel à des anticorps spécifiques dirigés contre les lymphocytes T et provoque une immunosuppression profonde. L'objectif du traitement d'induction est de réduire l'incidence du rejet aigu précoce à la suite d'une transplantation cardiaque et de réduire la néphrotoxicité en retardant l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine qui sont des agents de maintenance [8]. Les traitements d'induction immunosuppresseurs sont classés en trois grandes catégories selon leur mécanisme d'action (Tableau 3).

**TABLEAU 3. TRAITEMENTS D'INDUCTION IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISÉS CHEZ LES PATIENTS SUBISSANT UNE GREFFE CARDIAQUE**

Anticorps monoclonal (IL-2 RA)	Anticorps polyclonaux	Anticorps monoclonal (autre qu'IL-2 RA)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Basiliximab</li> <li>- Daclizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ATG (anti-thymocyte globulin)</li> <li>- rATG (<i>rabbit</i> anti-thymocyte globulin)</li> <li>- ALG (anti-lymphocyte globulin)</li> </ul>	Antagoniste récepteur CD52 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alemtuzumab</li> </ul> Antagoniste récepteur CD3 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Muromonab-CD3 (OKT3)</li> </ul>

L'ATG et le Basiliximab sont les deux agents d'induction les plus couramment utilisés [9]. L'ATG est un anticorps polyclonal qui cible plusieurs récepteurs immunologiques, provoquant une réponse immunitaire sévère, ce qui augmente les risque d'infections opportunistes et de syndrome lymphoprolifératif post-greffe [9]. L'anticorps principalement utilisé à l'échelle internationale pour l'induction de l'immunosuppression dans le cadre d'une transplantation cardiaque est le rATG, bien que celui-ci soit seulement homologué pour les greffes rénales par Santé Canada. Le Basiliximab est un anticorps monoclonal qui se fixe sur la chaîne alpha du récepteur IL-2, appelé récepteur CD25, lequel est exprimé sur les cellules actives, et ainsi bloque la fixation de l'IL-2 à ce récepteur. En raison de leur mécanisme d'action plus sélectif et spécifique, les anticorps monoclonaux pourraient être associés à un plus faible risque d'infection en raison de la réponse immunologique moins sévère que celle occasionnée par les anticorps polyclonaux [10].

Selon le registre de l'ISHLT (2018), les traitements d'induction sont utilisés chez environ 53% des patients qui subissent une transplantation cardiaque. Environ 30% des patients reçoivent un IL-2 RA (Basiliximab/Daclizumab), 22% reçoivent un anticorps polyclonal (ATG/ALG), et environ 1% reçoivent un anticorps monoclonal autre que IL-2 RA (Alemtuzumab). Considérant qu'il existe peu de données expérimentales en ce qui a trait à la supériorité de l'induction par rapport à l'absence d'induction, la pertinence de ce traitement fait donc l'objet d'une controverse dans la communauté scientifique.

#### 4.2.2 Traitement de maintenance

Le traitement de maintenance est initié au moment de la transplantation et se poursuit à long terme afin de diminuer le risque de rejet du greffon et d'augmenter les chances de survie. Ce traitement fait appel à quatre grandes classes de médicaments, soit les agents antiprolifératifs (antimétabolites) tels que le mycophénolate mofetil (MMF), le mycophénolate sodique (EC-MPS) ou l'azathioprine, les inhibiteurs de la calcineurine (P. ex. Tacrolimus ou Cyclosporine) et les stéroïdes (P. ex. Prednisone) [4]. Les inhibiteurs de la mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, etc.) constituent la quatrième catégorie de traitement de maintenance, et peuvent être utilisés en alternative aux traitements standards reconnus pour certaines situations particulières telles la vasculopathie du greffon [11], la néoplasie ou l'insuffisance rénale [12].

## 5. RÉSULTATS

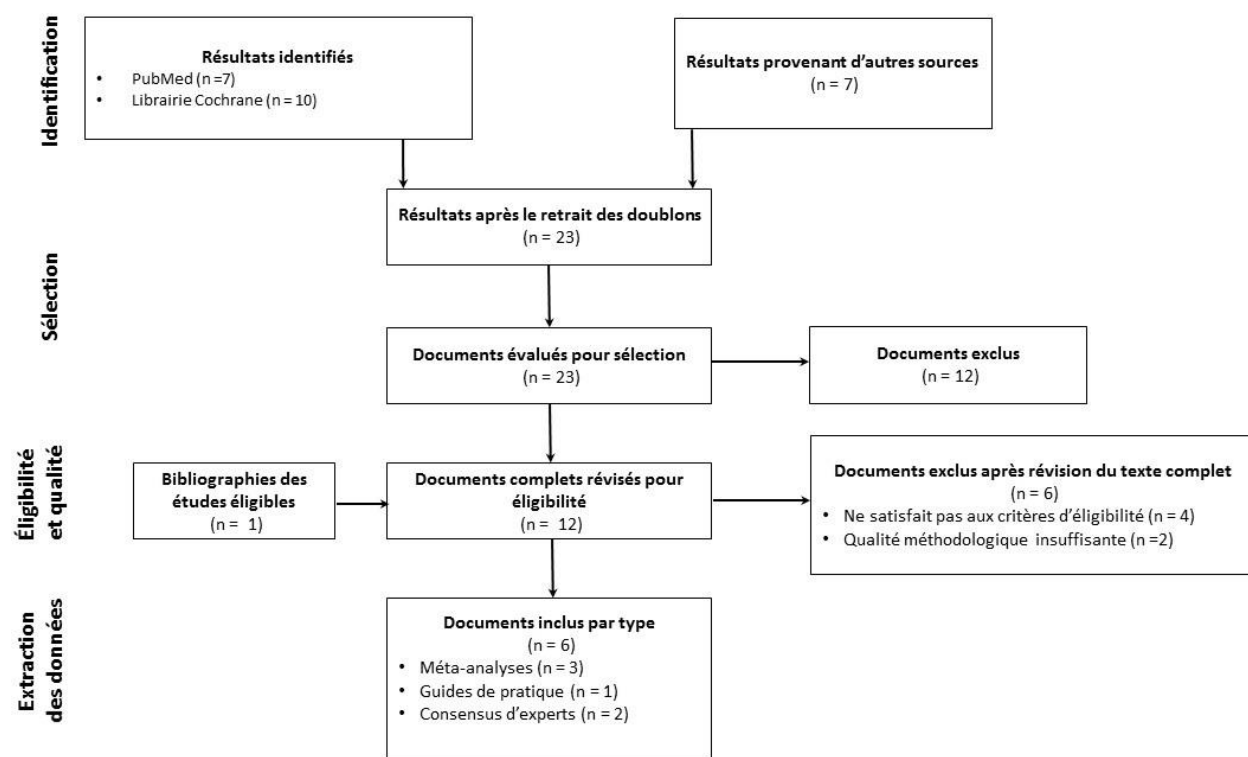
### 5.1 Efficacité et sécurité des traitements d'induction de l'immunosuppression chez les patients qui subissent une transplantation cardiaque

#### 5.1.1 Sélection des documents

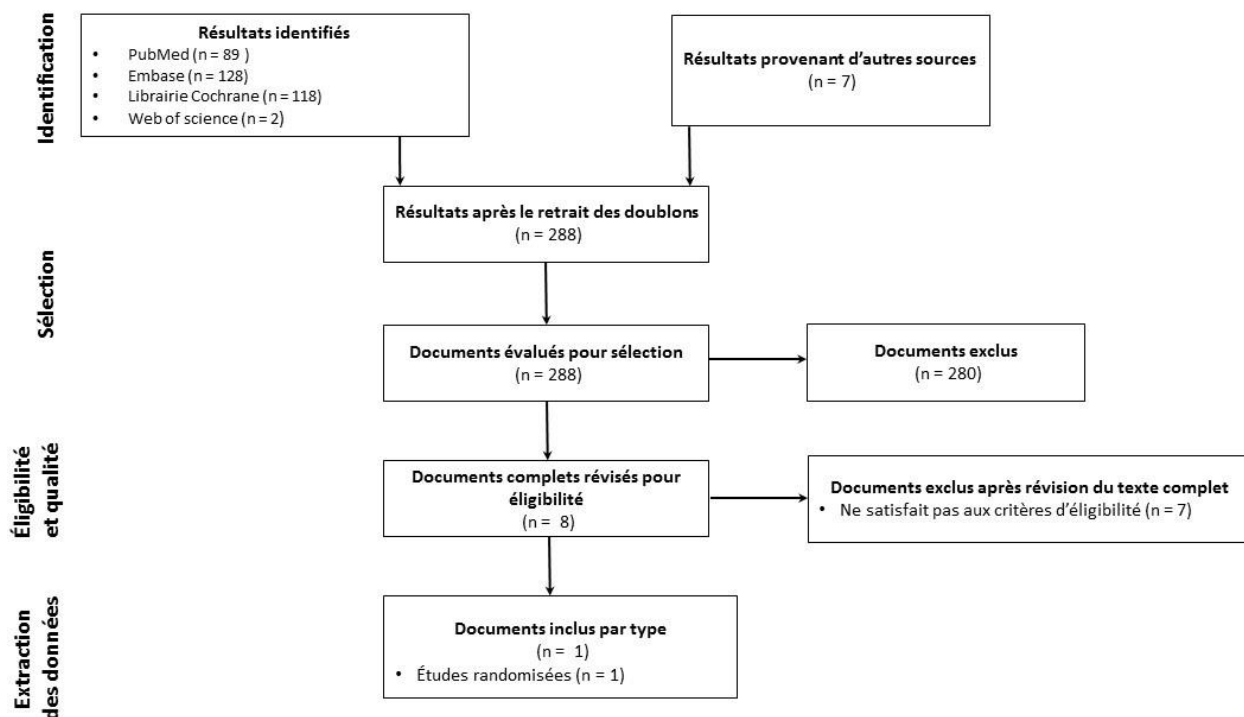
Une revue rapide de la littérature a été effectuée dans un premier temps afin d'identifier des revues systématiques, guides de pratique et consensus d'experts en lien avec l'induction de l'immunosuppression chez les patients qui subissent une transplantation cardiaque. Les sites internet des organismes professionnels interrogés ainsi que la stratégie de recherche utilisée, lesquels sont présentés aux annexes 1 et 2, ont permis d'identifier 23 documents (figure 1). À la suite des étapes de sélection et d'évaluation de l'éligibilité, six publications ont été retenues, soit trois revues systématiques avec méta-analyse [4, 7, 8], un guide de pratique [13], et deux consensus d'experts [5, 14]. Une mise à jour de la revue systématique avec méta-analyse de la Collaboration Cochrane identifiée par la stratégie de recherche [4] a par la suite été effectuée (voir stratégie à l'annexe 2), et a permis de recenser 288 documents supplémentaires après avoir retiré les doublons (figure 2). À la suite des étapes de sélection et d'évaluation de l'éligibilité, un ECR a été retenu [15].

La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 4. Les diagrammes des processus de sélection des documents sont présentés aux figures 1 et 2.

FIGURE 1. Diagramme du processus de sélection des documents portant sur la recherche de revues systématiques, guides de pratique et consensus d'experts



**FIGURE 2. Diagramme du processus de sélection des documents (mise à jour de la revue systématique de Penninga et coll.)**



### 5.1.2 Guides de pratique clinique et consensus d'experts

Un guide de pratique clinique [13] ainsi que deux consensus d'experts [5, 14] ont été recensés. L'objectif du guide de pratique publié par l'ISHLT est d'encadrer la prise en charge des patients subissant une greffe cardiaque [13]. Le premier consensus d'experts de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) est une mise à jour du consensus d'experts publié en 2003 en ce qui a trait aux lignes directrices concernant les indications et les meilleures pratiques pour la prise en charge de patients subissant une transplantation cardiaque [5, 16]. Le deuxième consensus d'experts, publié par l'ISHLT, concerne plus spécifiquement les meilleurs traitements pour les patients sensibilisés préalablement à une procédure de greffe cardiaque [14].

Selon l'ISHLT [13], l'utilisation systématique des agents d'induction chez tous les patients greffés n'est pas plus efficace que les traitements immunosuppresseurs de maintenance utilisés seuls (niveau de preuve : B). Selon la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), l'agent d'induction OKT3 ne devrait pas être utilisé puisqu'il n'est pas associé à une amélioration de la survie, et qu'il augmente les risques de complications infectieuses, de tumeurs malignes et d'effets indésirables [5]. L'utilisation des antagonistes des récepteurs ATG et IL-2 RA, pour lesquels les résultats de survie sont similaires, devrait donc être privilégiée. L'induction de l'immunosuppression par l'ATG serait associée à un risque plus faible de rejet diagnostiqué par biopsie, mais pourrait cependant être associée à un plus grand risque d'infections et de complications infectieuses [5]. Selon les auteurs, l'IL-2 RA n'est associé à aucun bénéfice en termes de survie comparativement à l'absence de traitement d'induction, mais serait associée à une réduction du risque de rejet [17, 18].

#### 5.1.2.1 Patients avec risque élevé de rejet aigu

Selon l'ISHLT et les deux consensus d'experts, l'utilisation d'agents d'induction de l'immunosuppression devrait toutefois être considérée chez les patients subissant une transplantation cardiaque jugés à haut risque de rejet aigu

[5, 13, 14]. Bien que les caractéristiques de la population jugée à haut risque ne soient pas précisées dans ces documents, les patients comportant un risque de rejet plus élevé incluent les jeunes patients, les Afro-Américains, les patients avec crossmatches positifs et les patients sensibilisés (avec haut taux d'anticorps réactifs) incluant les femmes multipares et les patients porteurs d'une assistance ventriculaire mécanique ou subissant une greffe [7]. Les principales recommandations relatives à l'utilisation des agents d'induction immunosuppresseurs sont présentées au Tableau 4.

### 5.1.2.2 Patients avec une fonction rénale altérée

Selon l'ISHLT et un consensus d'experts [5, 13], l'induction de l'immunosuppression avec des anticorps polyclonaux chez les patients à haut risque d'insuffisance rénale devrait être considérée dans le but de retarder, diminuer la dose ou éviter l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine puisque ces agents de maintenance sont néphrotoxiques.

**TABLEAU 4. SOMMAIRE DES CONSTATS ISSUS DU GUIDE DE PRATIQUE CLINIQUE ET DES CONSENSUS D'EXPERTS CONCERNANT LES AGENTS D'INDUCTION RECOMMANDÉS CHEZ LES PATIENTS QUI SUBISSENT UNE GREFFE CARDIAQUE**

Organisme (année) [réf] (Pays)	Recommandations	Classe, niveau
<b>Guide de pratique clinique</b>		
ISHLT guidelines (2010) [13] (États-Unis)	Le traitement d'induction de l'immunosuppression avec anticorps polyclonal peut être bénéfique chez les patients à haut risque d'insuffisance rénale lorsqu'utilisé dans le but de retarder ou éviter l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine	IIA, B
	Le recours systématique au traitement d'induction de l'immunosuppression n'est pas supérieur aux traitements d'immunosuppression ne comprenant pas d'induction	IIb, B
	L'induction avec l'ATG pourrait être bénéfique chez les patients à haut risque de rejet aigu	IIb, C
<b>Consensus d'experts</b>		
ISHLT (2009) [14] (États-Unis)	L'utilisation de l'ATG devrait être considérée chez les patients à haut risque (incluant ceux traités avec une thérapie désensibilisante avant la transplantation).	NA
Consensus de la CCS Conférences de 2001 et 2008 [5, 16] (Canada)	L'induction de l'immunosuppression à l'aide d'anticorps polyclonaux peut être bénéfique chez des sous-groupes de patients tels ceux avec fonction rénale ou hépatique altérée, les patients avec haut risque de rejet et les diabétiques avec hyperglycémie réfractaire/récurrente [16]	B, niveau 2
	La thérapie par induction pourrait être bénéfique chez les patients avec une dysfonction rénale ou hépatique significative, pour les patients chez qui le traitement immunosuppresseur de maintenance sera retardé ou pour ceux à haut risque de rejet (patients sensibilisés) [5]	NA

ATG : Anti-thymocyte globulin; CCS : Canadian Cardiovascular Society; ISHLT : International Society of Heart and Lung Transplantation; NA : non-applicable.

### 5.1.2.3 Appréciation des données issues des guides de pratique clinique

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique des documents portant sur des recommandations en lien avec l'induction de l'immunosuppression varie de faible à modérée. Aucun des documents n'a décrit adéquatement les méthodes de

recherche ainsi que les critères de sélection des preuves. Les recommandations du guide de pratique et du consensus d'experts de l'ISHLT ne sont pas basées directement sur des preuves scientifiques [13, 14]. Les forces et les limites des preuves n'ont été discutées dans aucun document. Le processus utilisé pour formuler les recommandations a été précisé dans un document [16].

### **5.1.3 Résultats de l'efficacité et de la sécurité des agents d'induction chez les patients qui subissent une greffe cardiaque**

#### *Revue systématique avec méta-analyse*

Les caractéristiques individuelles des méta-analyses incluses portant sur l'efficacité des méthodes d'induction de l'immunosuppression, incluant les objectifs, les critères d'inclusion et les indicateurs recensés, sont présentées au Tableau 5. Les conclusions des auteurs des méta-analyses [4, 7, 8] ont été rassemblées au Tableau 6.

Dans le but de présenter les résultats de façon globale, les résultats des ECR inclus dans les trois méta-analyses qui correspondaient aux critères d'inclusion du présent rapport [4, 7, 8], ainsi que l'ECR identifié par la mise à jour de revue systématique Cochrane [15] ont été agrégées à l'aide du logiciel Review Manager 5.2 de la Collaboration Cochrane [19] (figure 3). Afin de respecter les critères d'inclusion établis par la revue systématique Cochrane de Penninga et coll., certaines études de la revue de la revue systématique de Briasoulis n'ont pas été incluses dans l'analyse du présent rapport, soit quatre études cas-témoins [9, 20-22], et une étude où l'induction était également été rapportée dans le groupe contrôle [23]. De plus, les études dont le comparateur était le Muromonab-CD3 (OKT3) [24, 25] n'ont pas été incluses dans l'analyse puisque cet agent a été retiré du marché en 2010.

**TABLEAU 5. CARACTÉRISTIQUES DES MÉTA-ANALYSES PORTANT SUR L'INDUCTION DE L'IMMUNOSUPPRESSION À LA SUITE D'UNE GREFFE CARDIAQUE**

Auteur (année) [réf]	Objectifs	Critères d'inclusion	n études/ N patients au total	Durée de suivi (années)	Indicateurs
Moller (2008) [8]	Comparer les bénéfices versus les risques de l'IL-2 RA avec placebo ou avec un autre traitement d'induction immunosuppresseur après une transplantation cardiaque.	ECR  Patient subissant une 1 <sup>re</sup> greffe cardiaque	8 / 890	0,5 à 1 (n = 6)  10 (n = 2)	<u>Primaire :</u> - Mortalité - Rejet aigu du greffon prouvé par biopsie (Grade ≥ 3)  <u>Secondaire :</u> - Infections - Cancer
Penninga (2013) [4]	Évaluer les avantages, les inconvénients, la faisabilité et la tolérance de l'induction de l'immunosuppression avec anticorps anti-lymphocytes T par rapport au placebo, ou l'absence d'induction d'anticorps, ou un autre type d'induction d'anticorps chez les patients ayant subi une greffe cardiaque.	ECR  Patient subissant une 1 <sup>re</sup> greffe cardiaque	22 / 1427	0,5 à 10	<u>Primaire :</u> - Mortalité - Rejet aigu du greffon prouvé ou non par biopsie  <u>Secondaire :</u> - Infections - Infection à CMV - Cancer - Syndrome lymphoprolifératif post-greffe - Qualité de vie - Vasculopathie du greffon - Insuffisance rénale (taux de créatinine élevé) - Hypertension
Briasoulis (2018) [7]	Évaluer l'induction de l'immunosuppression avec l'ATG ou l'IL-2 RA par rapport à l'absence d'induction, ou l'induction de l'ATG par rapport à l'IL-2 RA	ECR et études cas-témoins  Patients subissant une greffe cardiaque et bénéficiant d'un traitement d'immunosuppression	11 / 1105	0,5 à 10	- Rejet aigu du greffon modéré à sévère (grade ISHLT 2R (3A ou 3B)) - Mortalité de toute cause - Infections nécessitant un traitement avec antibiotiques - Tumeurs malignes

ATG : Anti-thymocyte globulin; CMV : cytomegalovirus; ECR : essai clinique randomisé; IL-2 RA : Antagoniste du récepteur de l'interleukine-2; ISHLT : International Society of Heart and Lung Transplantation.



**TABLEAU 6. RÉSUMÉ DES PRINCIPALES CONCLUSIONS DES MÉTA-ANALYSES**

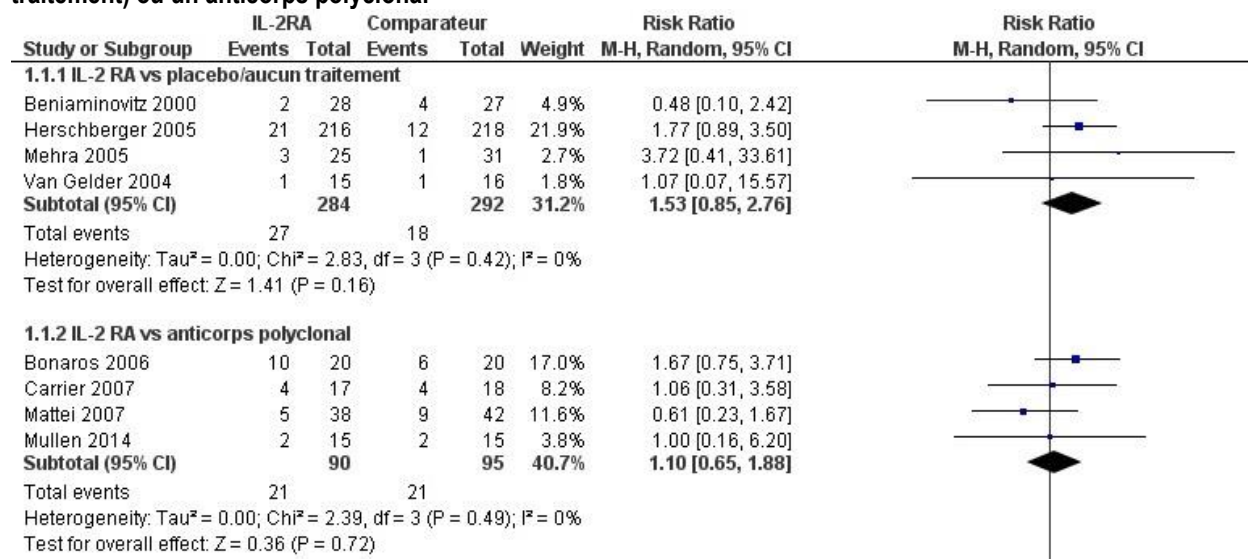
Auteur (Année) [réf]	Conclusions des auteurs
Moller (2008) [8]	L'analyse des données probantes n'a pas permis d'établir de bénéfice en terme de survie et de réduction du rejet associé à l'utilisation de l'IL-2 RA par rapport au placebo ou d'autres anticorps suite à une transplantation cardiaque. L'utilisation de l'IL-2 RA pourrait être inférieure au traitement par anticorps polyclonal pour prévenir le risque de rejet aigu.
Penninga (2013) [4]	Les auteurs n'ont démontré aucun effet bénéfique ou effet néfaste lié à l'utilisation d'agents d'induction en ce qui concerne la mortalité, les infections, l'infection à cytomégalovirus, le syndrome lymphoprolifératif post-greffe ou le cancer. L'incidence de rejet aigu pourrait être réduite chez les patients traités avec un IL-2 RA par rapport à l'absence d'induction, et chez les patients traités avec un anticorps polyclonal (ATG) par rapport à un IL-2 RA. Cependant, les résultats obtenus pourraient être influencés par des erreurs aléatoires.
Briasoulis (2018) [7]	L'utilisation de l'induction de l'immunosuppression n'est pas associée à une amélioration de la survie ou du taux de rejets aigus par rapport à l'absence d'induction. Le risque de rejet (modéré à sévère) pourrait être réduit par l'utilisation de l'ATG par rapport à l'IL-2 RA, particulièrement chez les patients à haut risque de rejet.

ATG : Anti-thymocyte globulin; IL-2 RA : Antagoniste du récepteur de l'interleukine-2.

### Effet des agents d'induction immunosuppresseur sur la mortalité

Les trois méta-analyses recensées ont évalué le risque de mortalité associé à l'utilisation des différents agents d'induction de l'immunosuppression. Les taux de mortalité associée à l'utilisation des IL-2 RA par rapport aux un placebo (ou aucun traitement) ou un anticorps polyclonal sont présentés à la figure 3. Aucune différence significative n'a pu être établie en ce qui a trait à la mortalité entre les comparateurs à l'étude (figure 3) [4, 8].

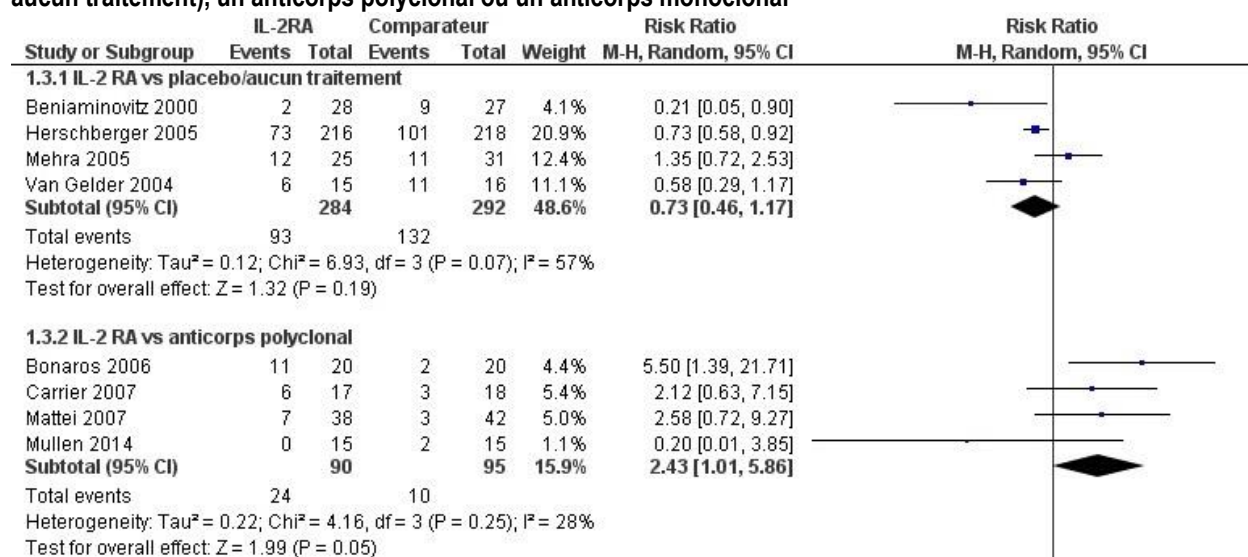
**Figure 3. Méta-analyse de la mortalité associée à l'utilisation de l'IL-2 RA comparée à un placebo (ou aucun traitement) ou un anticorps polyclonal**



### Effet des agents d'induction immunosuppresseurs sur les rejets aigus du greffon

Les trois méta-analyses recensées ont évalué le risque de rejet aigu du greffon à la suite d'une transplantation cardiaque. L'utilisation de l'IL-2 RA est associée à une réduction statistiquement significative du rejet aigu du greffon lorsque comparée à l'absence d'induction (placebo) lorsqu'un modèle à effets fixes était utilisé [4, 8]. Cependant, l'estimé global était non significatif lorsque les résultats ont été analysés avec le modèle à effets aléatoires, lequel est davantage approprié en raison de l'hétérogénéité entre des études incluses (figure 4). Lorsque comparée à l'agent d'induction ATG, l'utilisation du IL-2RA est associée à un risque de rejet significativement plus élevé [4, 8].

**Figure 4. Méta-analyse du rejet aigu du greffon associé à l'utilisation de l'IL-2 RA comparée à un placebo (ou aucun traitement), un anticorps polyclonal ou un anticorps monoclonal**



### Effet des agents d'induction immunosuppresseurs sur les autres indicateurs

L'ensemble des indicateurs rapportés dans les études ayant effectué la comparaison de l'IL-2 RA à un placebo (ou aucun traitement) ou un anticorps polyclonal sont présentés à l'annexe 6. Les auteurs des deux méta-analyses n'ont pas pu établir de différence significative entre les différents traitements d'induction de l'immunosuppression (incluant un placebo ou aucun traitement) en ce qui a trait aux taux d'infections et de néoplasie [4, 8], lesquels ont été rapportés dans neuf et dix études, respectivement. Dans la seule étude primaire ayant rapporté les cas d'hypertension [18], il n'a pas été possible d'établir de différence entre l'utilisation du IL-2 RA et l'absence d'induction.

De plus, aucune différence significative n'a été établie parmi les différentes comparaisons à l'étude en ce qui concerne le risque d'infection causée à CMV, les syndrome lymphoprolifératif post-greffe, la vasculopathie du greffon ainsi que l'insuffisance rénale [4]. Aucun résultat n'a été recensé pour la qualité de vie, les traitements d'immunosuppression utilisés avec un usage différent de l'immunosuppression de maintenance, tel une réduction de dose, le retrait des corticostéroïdes plus rapidement ou l'introduction des inhibiteurs de calcineurine plus tardivement après la transplantation.

## 5.2 Appréciation des données sur l'efficacité et la sécurité

Les auteurs de la revue systématique avec méta-analyse de la Collaboration Cochrane ont fait ressortir plusieurs limites associées aux études incluses. Un nombre limité de participants, d'événements et d'études étaient incluses dans chacune des comparaisons. Seulement quelques études primaires ont inclus des patients qui avaient déjà bénéficié de l'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire mécanique, une situation qui représente environ 36 % des greffes cardiaques selon l'ISHLT [26]. Plusieurs des études incluses ont été réalisées à la fin des années 1980 ou au début des années 1990 et pourraient ne pas représenter les pratiques les plus récentes. De plus, alors que dans les années 1990, la majorité des patients subissaient une transplantation cardiaque pour cardiomyopathie ischémique, la principale indication pour recevoir une greffe cardiaque est maintenant la cardiomyopathie non-ischémique [4]. Les patients subissant une transplantation cardiaque constituent une population hétérogène comportant des facteurs de risques spécifiques (haute immunogénicité, pourcentage élevé de *cross-matches* positifs, etc.), lesquels pourraient bénéficier davantage d'induction par anticorps antilymphocytes T que d'autres groupes de patients. Les résultats n'étaient cependant pas stratifiés en fonction de ces facteurs dans les études primaires, et ces informations n'étaient pas suffisamment rapportées par les auteurs. Il n'était pas non plus possible de déterminer si l'induction pourrait être plus efficace selon le sexe du patient. Il est à noter que la durée de suivi des patients était effectué sur une période de 12 mois en majorité (n = 9), et de dix ans dans une étude. Il serait pertinent d'évaluer à plus long terme les effets de l'induction par anticorps antilymphocytes T sur la mortalité, les infections, les cas de vasculopathie du greffon et particulièrement pour documenter l'incidence des néoplasies. Dans l'ensemble, aucune étude primaire incluse ne pouvait être considérée à faible risque de biais en raison de la déclaration inadéquate de plusieurs aspects méthodologiques (randomisation, analyse à l'aveugle et intention de traiter) [8]. Par conséquent, les auteurs de deux des trois méta-analyses ont jugé que tous les ECR inclus comportaient un risque élevé de biais [4, 8].

## 5.3 Résultats de l'enquête auprès des pharmaciens spécialistes en transplantation

Le questionnaire SurveyMonkey a été envoyé aux 243 pharmaciens spécialisés en transplantation cardiaque et membres du *Pharmacy and Pharmacology Council* de l'ISHLT par l'intermédiaire d'un courriel d'invitation (non-personnalisé). Au total, 17 pharmaciens pratiquant dans des centres de transplantation cardiaque au Canada, aux États-Unis, en Irlande et en Espagne ont répondu au questionnaire. Le taux de participation est donc de 7%. Les résultats de l'enquête sont présentés au tableau 7.

Parmi les répondants, 16 centres sur 17 (94 %) utilisent l'induction chez les patients greffés cardiaques avec le Basiliximab ou l'ATG. Trois centres utilisent exclusivement l'ATG lors des transplantations cardiaques, 6 centres le Basiliximab et 7 centres utilisent l'un ou l'autre de ces agents d'induction. Au total, 53% des centres utilisent l'induction chez tous leurs patients greffés (9 centres sur 17). Six centres procèdent à un ajustement du traitement en fonction de certains critères, et trois administrent systématiquement l'induction de l'immunosuppression sans ajuster le traitement selon les caractéristiques du patient. Parmi les sept autres centres, l'induction est uniquement administrée chez des patients sélectionnés selon certains critères. Au total, 12 centres procèdent à un ajustement des agents d'induction de l'immunosuppression avec l'ATG (n = 9) ou le Basiliximab (n = 5), selon certaines caractéristiques du patient. Dans six centres, le traitement de l'induction est ajusté selon la fonction rénale des patients avec l'ATG (n = 3) et le Basiliximab (n = 3). Les détails concernant les valeurs de créatinine ou de débit de filtration glomérulaire (DFG) utilisées sont spécifiées au Tableau 7. Un des répondants a précisé que l'ATG était utilisé dans le cas d'une double greffe cœur-rein (centre 5). Six centres procèdent à un choix spécifique du traitement d'induction selon le niveau de *panel reactive antigen* (PRA) avec l'ATG (n = 4), le Basiliximab (n = 1), et un centre n'a pas précisé l'agent utilisé (voir tableau 7 pour les valeurs de PRA utilisées). La thérapie d'induction est également ajustée selon des facteurs de risques particuliers dans neuf centres, soit en fonction de *crossmatches* positifs (n = 7), chez les afro-américains (n = 3), les jeunes patients (n = 2) et les femmes avec multiparité (n = 1). En cas de regreffe, quatre centres procèdent à l'induction de l'immunosuppression avec le Basiliximab (n = 2) ou l'ATG (n = 2). Au total, 53 % des centres (9 centres sur 17) utilisent des antimétabolites avant la transplantation cardiaque, dont huit avec le MMF et un avec l'azathioprine.

### **5.3.1 Limites des résultats de l'enquête**

L'enquête comporte plusieurs limites qui doivent être considérées dans l'interprétation des résultats. Considérant le faible taux de participation (7%), il est possible que les répondants ne soient pas représentatifs de l'ensemble des pharmaciens spécialistes en transplantation cardiaque. Cependant, le taux de participation pourrait avoir été affecté par l'impossibilité d'envoyer l'invitation personnellement à chacun des pharmaciens membres du forum. De plus, il est possible que les pharmaciens pratiquant dans un centre où l'induction de l'immunosuppression n'est pas effectuée n'aient pas jugé pertinent de répondre au sondage.

**TABLEAU 7. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE DE PRATIQUE**

	1. Induction lors de greffe cardiaque?	2. Molécule utilisée en induction?	3. Induction de tous les patients?	4. Ajusté selon la fonction rénale?	5. Cutoff de créatinine or DFG?	6. Ajusté selon DSA ou PRA?	7. Ajusté selon des risques particuliers?	8. Ajusté lors de greffe?	9. Utilisation d'un antimétabolite avant greffe?	10. Quel antimétabolite utilisé?
Centre 1	√	ATG					Crossmatch positif		√	MMF
Centre 2	√	IL-2 RA	√					√ (parfois no induction, mais souvent IL-2 RA)	√	AZA
Centre 3	√	IL-2 RA et ATG				√ (PRA >25%)	Afro-américain, crossmatch positif = ATG	√ (ATG)		
Centre 4	√	IL-2 RA	√							
Centre 5	√	IL-2 RA et ATG		√ (Basiliximab si dysfonction rénale post greffe)	>1.4 Basiliximab		Crossmatch positif		√	MMF
Centre 6	√	ATG				√ (aucune valeur de PRA fournie)			√	MMF
Centre 7	√	IL-2 RA	√						√	MMF
Centre 8	√	IL-2 RA et ATG	√	√ (ATG)					?	
Centre 9	√	IL-2 RA et ATG	√			√ (DSA = ATG)	Crossmatch positif		√	MMF
Centre 10										
Centre 11	√	IL-2 RA et ATG	√	√ (ATG)	1,5	√ (PRA > 50% = ATG)	Crossmatch positif = ATG			
Centre 12	√	IL-2 RA et ATG	√			√ (haut PRA = ATG)	Jeune, afro-américain, femme avec multiparité, crossmatch positif = ATG			
Centre 13	√	IL-2 RA		√ (Basiliximab)	>1.8	√ (PRA > 10%)	Jeune, afro-américain	√ (Basiliximab)	√	MMF
Centre 14	√	IL-2 RA	√				Crossmatch positif		√	MMF
Centre 15	√	IL-2 RA		√ (Basiliximab)	CICr < 40 ml/min ou 49-50ml/min autres facteurs				√	MMF
Centre 16	√	IL-2 RA et ATG	√	Les doses d'ATG sont espacées	Débit filtration urinaire <50 ml/min et/ou besoin de dialyse, et/ou Scr >150 mol/L)	no	autre	no	no	
Centre 17	√	ATG		n		n		√	n	

ATG : Anti-thymocyte globulin; AZA : Azathioprine; CICr : Creatinine clearance; DFG : Débit de filtration glomérulaire; DSA : Donor-specific antibody; PRA : Panel reactive antigen; MMF : Mycophenolate mofetil; IL-2 RA : Antagoniste du récepteur de l'interleukine-2; Scr : serum créatinine.

## 6. DISCUSSION

---

L'objectif de ce projet d'évaluation était de déterminer les meilleures pratiques pour l'induction de l'immunosuppression chez les patients qui subissent une transplantation cardiaque. L'appréciation de l'ensemble des informations issues de la recherche documentaire ainsi que les échanges avec le groupe de travail ont conduit aux constats suivants.

### 6.1 L'induction de l'immunosuppression en transplantation cardiaque : un traitement qui pourrait être ciblé chez les patients à risque élevé de rejet aigu

Plus de deux décennies après l'introduction des inhibiteurs de calcineurine en immunosuppression de maintenance, il persiste toujours de la controverse et de l'incertitude en ce qui a trait aux bénéfices associés à l'ajout de l'induction de l'immunosuppression dans le traitement des patients subissant une transplantation cardiaque [27-29]. L'utilisation de ce traitement fût introduite initialement selon l'hypothèse qu'une immunosuppression agressive est nécessaire à la suite d'une transplantation afin de prévenir le rejet du greffon [29], et pour éviter l'utilisation précoce d'une thérapie avec inhibiteur de la calcineurine à dose élevée, lequel comporte un risque de néphrotoxicité [16, 28].

Selon le guide de pratique publié par l'ISHLT, le recours systématique aux agents d'induction de l'immunosuppression n'est pas supérieur aux traitements d'immunosuppression ne comprenant pas d'induction [13]. Cette recommandation est cohérente avec les résultats des études recensées par les trois revues systématiques incluses, ainsi qu'avec la mise à jour de l'étude de Penninga et coll. publiée par la Collaboration Cochrane. En effet, l'analyse de l'ensemble des données probantes disponibles n'a pas permis de déterminer si l'utilisation de l'induction de l'immunosuppression permettait de réduire le risque de mortalité et de rejet du greffon par rapport à l'absence d'induction [4, 8]. De plus, il n'a pas été possible d'établir de différence entre l'IL-2 RA et un placebo (ou aucun traitement), ou entre l'IL-2 RA et l'ATG en ce qui a trait au risque de cancer, d'infection à CMV, de syndrome lymphoprolifératif post-greffe, de vasculopathie du greffon ou d'insuffisance rénale. Lorsque l'IL-2 RA était comparé à l'absence d'induction, une diminution non-significative du risque de rejet aigu a pu être observée ( $p=0,07$ ). De plus, le risque de rejet associé à l'utilisation de l'ATG était diminué par rapport à l'utilisation de l'IL-2 RA [4, 8]. Cependant, la recherche systématique des données probantes n'a pas permis d'identifier d'ECR ayant évalué le risque de rejet associé à l'ATG par rapport à un placebo, ce qui constitue une limite importante dans l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de cet agent d'induction par rapport aux autres options de traitement. L'utilisation de l'ATG a déjà été associée à une réduction du taux de rejets aigus par rapport à l'absence d'induction dans une étude prospective non-randomisée effectuée sur 2086 patients [30]. Cependant, dans la même étude, l'utilisation de l'ATG était également associée à un taux d'infections plus élevé. Le risque d'infection est d'ailleurs un argument souvent rapporté dans la communauté scientifique pour justifier l'absence de recours à l'induction de l'immunosuppression [31].

L'administration de l'induction de l'immunosuppression à des patients sélectionnés en fonction de certains facteurs de risque est une stratégie discutée depuis presque deux décennies [16] en raison des preuves limitées quant à l'efficacité et la sécurité de tels traitements sur l'ensemble de la clientèle. Les patients à haut risque de rejet pourraient faire partie de la clientèle à cibler selon les données probantes actuelles. L'administration de l'ATG chez les patients à haut risque de rejet aigu est d'ailleurs recommandée par l'ISHLT [13], et jugée pertinente selon deux consensus d'experts [5, 14]. L'utilisation d'un anticorps polyclonal pourrait effectivement être plus efficace que l'IL-2 RA pour prévenir le risque de rejet aigu [4, 8]. La population jugée à haut risque de rejet peut inclure les jeunes patients, les Afro-Américains, les patients avec crossmatches positifs et les patients sensibilisés (avec haut taux d'anticorps réactifs), incluant les femmes multipares et les patients subissant une greffe [7]. Selon l'enquête réalisée auprès de pharmaciens spécialistes en transplantation cardiaque, 12 centres procèdent à un ajustement de la thérapie d'induction selon des facteurs de risques de rejet du greffon, soit pour les patients avec des crossmatches positifs ( $n = 7$ ), les Afro-Américains ( $n = 3$ ), les jeunes patients ( $n = 2$ ), les greffes ( $n = 3$ ) et les femmes avec multiparité ( $n = 1$ ).

Selon l'enquête de pratique, la majorité des répondants effectuent l'induction de l'immunosuppression (93 %), alors que ce traitement serait utilisé dans 53 % des centres de transplantation cardiaque selon une enquête effectuée par



l'ISHLT en 2018 [1]. Davantage de centres procèdent à l'induction avec le Basiliximab (n = 6) qu'avec l'ATG seulement (n = 3), et plusieurs centres administrent les deux agents d'induction (n = 7). Au total, 14 centres ajustent le traitement d'induction selon certaines caractéristiques du patient, et ce majoritairement avec l'ATG (n = 9) par rapport au Basiliximab (n = 5). À l'IUCPQ-UL, le Basiliximab est l'agent d'induction préconisé dans le protocole de transplantation cardiaque pour l'ensemble des patients subissant une transplantation.

Les données probantes recensées comportent plusieurs limites qui doivent être considérées dans l'appréciation de l'ensemble des résultats. Les ECR disponibles sont à risque élevé de biais en raison du nombre limité de participants, d'évènements, et du nombre d'études pour chacune des comparaisons évaluées. Les effets à long terme des agents d'induction de l'immunosuppression sont peu documentés. De plus, aucune étude n'a pu être recensée en ce qui a trait à la comparaison entre l'ATG et un placebo. L'interprétation des résultats de l'enquête effectuée dans le cadre de ce projet d'évaluation devrait par conséquent être effectuée avec prudence en raison du risque élevé de biais de sélection, puisque les répondants pourraient ne pas être représentatifs de l'ensemble des pharmaciens spécialistes en transplantation cardiaque. Il est également possible que les pharmaciens des centres où il y a induction de l'immunosuppression aient davantage d'intérêt à compléter le questionnaire. Pour toutes ces raisons, les résultats des analyses présentées dans ce rapport doivent donc être interprétés avec prudence.

## **6.2 L'induction de l'immunosuppression en transplantation cardiaque peut s'avérer une stratégie afin de retarder le traitement de maintenance chez les patients avec fonction rénale altérée**

Selon les recommandations du consensus d'experts de la CCS de 2001, lesquelles ont été reconduites dans le consensus de 2009, l'induction de l'immunosuppression à l'aide d'anticorps polyclonaux pourrait être bénéfique chez les patients avec fonction rénale ou hépatique altérée, les diabétiques avec hyperglycémie réfractaire ou récidivante [16], et pour les patients chez qui le traitement immunosuppresseur de maintenance aurait avantage à être retardé [5]. L'ISHLT recommande également un traitement d'induction de l'immunosuppression avec anticorps polyclonal chez les patients à haut risque d'insuffisance rénale dans le but de retarder ou éviter l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine [13]. Toutefois, les recommandations d'utiliser un anticorps polyclonal spécifiquement pour cette population n'étaient pas appuyées directement sur des données probantes [13], ou étaient appuyées sur des études ayant effectué la comparaison des anticorps polyclonaux avec l'agent d'induction OKT3 [16], lequel a été retiré du marché en raison du risque élevé d'infections [32] et de subir d'autres événements indésirables [33]. Selon le consensus d'experts de la CCS [5], la thérapie par induction pourrait être bénéfique chez les patients avec une dysfonction rénale, sans toutefois préciser l'agent d'induction qui devrait être préconisé. Il apparaît que l'administration de la cyclosporine pourrait être retardée, et ce de façon sécuritaire, par l'utilisation de l'ATG ou du Basiliximab chez des patients avec insuffisance rénale [34-36]. Dans l'enquête de pratique, six centres ajustent le traitement en fonction de la fonction rénale en utilisant des valeurs seuils de créatinine ou de DFGe, et l'agent d'induction utilisé est l'ATG (n = 3) ou le Basiliximab (n = 3). Tel que mentionné précédemment, la petite taille de l'échantillon invite à la prudence quant aux conclusions à tirer de cette enquête. Néanmoins, la pratique diversifiée des centres répondants est représentative de l'incertitude en ce qui a trait à l'agent d'induction le plus approprié à utiliser dans le but de retarder l'administration de l'immunosuppression de maintenance.

## **6.3 Les données probantes ne permettent pas de statuer sur l'utilisation des antimétabolites lors de l'induction de l'immunosuppression**

Aucune étude en lien avec l'utilisation des antimétabolites tels que le MMF préalablement à la transplantation cardiaque n'a pu être recensée dans la littérature scientifique. Selon les résultats de l'enquête, 64 % des centres ont rapporté l'utilisation de ce traitement, principalement avec le MMF (89 %). À l'IUCPQ-UL, le MMF est parfois administré quelques heures avant la procédure de transplantation. Les données sur l'utilisation des antimétabolites avant de procéder à la transplantation cardiaque étant très limitées, il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité et l'innocuité de ce traitement.

## 7. RECOMMANDATION

---

Considérant que

- L'utilisation de l'induction de l'immunosuppression n'est pas associée à une diminution du risque de mortalité et de rejet du greffon par rapport à l'absence d'induction;
- Le risque de rejet associé à l'utilisation de l'ATG est diminué par rapport à l'utilisation de l'IL-2 RA;
- Il n'a pas été possible d'établir de différence entre l'IL-2 RA et un placebo (ou aucun traitement), ou entre l'IL-2 RA et l'ATG en ce qui a trait au risque de cancer en général ou de syndrome lymphoprolifératif post-greffe, d'infection à CMV, de vasculopathie du greffon ou d'insuffisance rénale;
- L'utilisation de l'ATG pourrait être plus efficace que l'IL-2 RA pour prévenir le risque de rejet aigu chez les patients à haut risque de rejet;
- Il persiste de l'incertitude quant au meilleur agent d'induction à utiliser dans le but de retarder le traitement de maintenance chez les patients avec fonction rénale altérée;
- Selon l'enquête de pratique, l'induction de l'immunosuppression à l'échelle internationale est une pratique diversifiée incluant l'utilisation de l'ATG, du basiliximab, ou de l'un ou l'autre selon certaines conditions comme une fonction rénale altérée ou la présence de facteurs de risque de rejet;
- Aucune étude en lien avec l'utilisation des antimétabolites comme inducteur de l'immunosuppression la transplantation cardiaque n'a pu être recensée dans la littérature scientifique;

**Il est recommandé à l'IUCPQ-UL :**

- 1. De réviser le protocole d'induction de l'immunosuppression afin d'inclure le rATG aux options de traitement;**
- 2. D'évaluer et de considérer le rATG comme option de traitement d'induction chez les patients à haut risque de rejet;**
- 3. D'administrer l'induction de l'immunosuppression chez les patients avec fonction rénale altérée afin de retarder l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine, lesquels sont des immunosuppresseurs néphrotoxiques.**

L'UETMIS suggère également aux médecins et pharmaciens de l'équipe de greffe de l'IUCPQ-UL de déterminer les modalités de suivi des patients qui bénéficieront d'un traitement d'induction de l'immunosuppression avec le rATG en raison de la réponse immunitaire plus sévère associée à cet agent d'induction.



## 8. CONCLUSION

---

L'induction de l'immunosuppression chez les patients qui subissent une transplantation cardiaque est une stratégie utilisée préalablement à l'immunosuppression de maintenance afin de retarder l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine, lesquels sont néphrotoxiques. L'analyse de l'ensemble des données probantes suggère que les avantages de l'utilisation systématique de l'induction de l'immunosuppression sont incertains. L'incidence de rejet aigu pourrait toutefois être réduite chez les patients traités avec un IL-2 RA par rapport à l'absence d'induction, et chez les patients traités avec un anticorps polyclonal (ATG) par rapport à un IL-2 RA. Ainsi, dans une perspective de pertinence clinique et de meilleure utilisation des ressources, l'induction de l'immunosuppression à l'ensemble des patients subissant une transplantation cardiaque est une pratique qui pourrait être reconsidérée. Selon les organismes professionnels qui se sont prononcés à propos de l'induction de l'immunosuppression, l'ATG pourrait être administré à une population jugée à haut risque de rejet aigu. Cette population peut inclure les patients subissant une greffe, les jeunes patients, les Afro-Américains, les patients avec *crossmatches* positifs et les femmes multipares. L'induction de l'immunosuppression en transplantation cardiaque peut également s'avérer une stratégie afin de retarder le traitement de maintenance chez les patients avec fonction rénale altérée. À la lumière de la révision des données issues de la littérature, il est recommandé à l'IUCPQ-UL de réviser le protocole d'induction de l'immunosuppression afin d'inclure le rATG aux options de traitement, et de considérer son utilisation chez les patients à haut risque de rejet. Il est également recommandé d'administrer l'induction de l'immunosuppression chez les patients avec fonction rénale altérée afin de retarder l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine, lesquels sont des immunosuppresseurs néphrotoxiques.

## ANNEXES

### ANNEXE 1. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE GRISE

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Sélection
<b>Sites Internet généraux visités</b>				
<b>Anglais</b>				
"heart transplant" OR "heart transplantation"				
<b>français</b>				
Greffe cardiaque ou transplantation cardiaque				
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé	Canada	<a href="http://www.cadth.ca/fr">http://www.cadth.ca/fr</a>	<u>0</u>
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>	États-Unis	<a href="http://www.ahrq.gov/">http://www.ahrq.gov/</a>	<u>0</u>
ETMIS-CHUM	Direction de la qualité, de l'évaluation, de la performance et de la planification stratégique du Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Canada (Québec)	<a href="http://www.chumontreal.qc.ca/patients-et-soins/a-propos-du-chum/les-directions-du-chum/uetmis/projets">http://www.chumontreal.qc.ca/patients-et-soins/a-propos-du-chum/les-directions-du-chum/uetmis/projets</a>	<u>0</u>
HAS	Haute Autorité de santé	France	<a href="http://www.has-sante.fr/">http://www.has-sante.fr/</a>	<u>0</u>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux	Canada (Québec)	<a href="http://www.inesss.qc.ca/">http://www.inesss.qc.ca/</a>	<u>0</u>
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé	Belgique	<a href="http://www.kce.fgov.be/">http://www.kce.fgov.be/</a>	<u>0</u>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	Royaume-Uni	<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	<u>0</u>
OHTAC	<i>Ontario Health Technology Advisory Committee</i>	Canada (Ontario)	<a href="http://www.hqontario.ca/evidence">http://www.hqontario.ca/evidence</a>	<u>0</u>
TAU-MUHC	<i>Technology Assessment Unit-McGill University Health Centre</i>	Canada (Québec)	<a href="http://www.mcgill.ca/tau/">http://www.mcgill.ca/tau/</a>	<u>0</u>
UETMIS – CIUSSS de l'Estrie - CHUS	UETMIS du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	Canada (Québec)	<a href="http://www.chus.qc.ca/academique-ruis/evaluation-des-technologies/">http://www.chus.qc.ca/academique-ruis/evaluation-des-technologies/</a>	0
<b>Sites Internet d'organismes et d'associations professionnelles spécifiques au sujet</b>				
ACC	American College of Cardiology	États-Unis	<a href="http://www.acc.org">http://www.acc.org</a>	1
AHA	American Heart Association/American Stroke Association	États-Unis	<a href="http://www.strokeassociation.org/">http://www.strokeassociation.org/</a>	0
BCS	British Cardiovascular Society	BCS	<a href="https://www.bcs.com/pages/default.asp">https://www.bcs.com/pages/default.asp</a>	0
SCC	Société canadienne de cardiologie	Canada	<a href="https://www.ccs.ca/fr/">https://www.ccs.ca/fr/</a>	<u>1</u>
CCTN	Canadian cardiac transplant network	Canada	<a href="http://www.ccs.ca/en/cctn-home">http://www.ccs.ca/en/cctn-home</a>	<u>0</u>
SEC	Société européenne de cardiologie	Europe	<a href="https://www.escardio.org">https://www.escardio.org</a>	<u>1</u>
APA	American Pharmacist Association	États-Unis	<a href="http://www.pharmacist.com/">http://www.pharmacist.com/</a>	<u>0</u>
ESCP	European society of clinical pharmacy	Europe	<a href="http://www.escpweb.org/">http://www.escpweb.org/</a>	<u>0</u>
CPA	Association des pharmaciens du Canada	Canada	<a href="https://www.pharmacists.ca/">https://www.pharmacists.ca/</a>	0
EAHP	European association of hospital pharmacists	Europe	<a href="http://www.eahp.eu/">http://www.eahp.eu/</a>	0
CSHP	Canadian Society of hospital pharmacists	Canada	<a href="https://www.cshp.ca/">https://www.cshp.ca/</a>	<u>0</u>

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Sélection
ASHP	American Society of hospital pharmacists	États-Unis	<a href="https://www.ashp.org/">https://www.ashp.org/</a>	<u>0</u>
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation	International	<a href="http://www.isHLT.org/">http://www.isHLT.org/</a>	<u>3</u>
AST	American Society of Transplantation	États-Unis	<a href="https://www.myast.org/">https://www.myast.org/</a>	<u>0</u>
ESOT	European Society for Organ Transplantation	Europe	<a href="https://www.esot.org/">https://www.esot.org/</a>	<u>0</u>
CST	Canadian Society of Transplantation	Canada	<a href="http://www.cst-transplant.ca/">http://www.cst-transplant.ca/</a>	<u>1</u>
<u>Total</u>				<u>7</u>

Dernière recherche effectuée le : 25-03-2019

## ANNEXE 2. STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES

### 1. Revue rapide pour identifier les revues systématiques

#### Pubmed

1. "Heart Transplantation"[Mesh]
2. (heart or cardiac) AND (transplant OR transplantation)
3. 1 and 2
4. immunosuppression
5. induction
6. 3 AND 4 AND 5

Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews

7 résultats (jusqu'au 16 octobre 2018)

#### Cochrane Library

1. "Heart Transplantation"[Mesh]
2. (heart or cardiac) AND (transplant OR transplantation)
3. 1 and 2
4. immunosuppression
5. induction
6. 3 AND 4 AND 5

#### Limite: Cochrane reviews

10 résultats (jusqu'au 16 octobre 2018)

### 2. Mise à jour de la revue systématique de Penninga et coll. [4]

#### Pubmed

Recherche	Mots clés
1	exp Heart Transplantation/
2	((heart or cardiac) adj3 transplant*).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp antibodies, monoclonal/
5	monoclonal antibod*.tw.
6	(muromonab* or OKT3 or OKT 3 or orthoclone).tw.
7	(alemtuzumab or campath* or mabcampath* or Lemtrada).tw.
8	(zenapax or daclizumab or dacliximab or zinbryta or RO 24-7375).tw.
9	(basiliximab or simulect or chi 621).tw.
10	(LO-Tact-1 or BT563 or BT 563 or inolimomab).tw.
11	Interleukin-2/
12	((interleukin-2 receptor) adj1 (antagonist* or block*)) or IL2RA* or IL-2RA*).tw.
13	polyclonal antibod*.tw

14	Antilymphocyte Serum/
15	(antithymocyte or anti-thymocyte or antithymus or Atgam or ATG or thymoglobulin* or thymocyte or (thymus adj (antiserum or antibod*)) or antithymoglobulin* or anti-thymoglobulin* or fresenius* or atg-fresenius or rATG or hATG).tw. [ATG anti-thymo*]
16	(ahlbulin or antilymphocyt* or anti-lymphocyt* or lymphoglobulin* or ALG or antilymphoblast globulin* or lymphocytotoxic antibod* or pressimmune).tw.
17	((induction adj1 (therapy or immunosuppress*)) or thymoglobulin induction).tw.
18	or/4-17
19	3 and 18
20	randomized controlled trial.pt.
21	controlled clinical trial.pt.
22	(randomized or randomised).ab.
23	placebo.ab.
24	drug therapy.fs.
25	randomly.ab.
26	trial.ab.
27	groups.ab.
28	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29	exp animals/ not humans.sh.
30	28 not 29
31	19 and 30

- 89 documents recensés. Recherche effectuée du 1<sup>er</sup> novembre 2012 au 16 octobre 2018

Limites: Français, Anglais

### Embase

Recherche	Mots clés
1	heart transplantation/exp
2	((heart or cardiac) near/3 transplant*):ti,ab
3	#1 OR #2
4	monoclonal antibody/exp
5	monoclonal-antibod*:ti,ab,tn
6	(muromonab* or OKT3 or okt-3 or orthoclone or anti-CD3):ti,ab,tn
7	polyclonal antibody/de
8	polyclonal-antibod*:ti,ab,tn
9	(zenapax or daclizumab or dacliximab or LO-Tact-1 or BT563 or (bt next/1 563) or inolimomab or RO-24-7375 or zinbryta):ti,ab,tn
10	(alemtuzumab or campath* or mabcampath* or lemtrada):ti,ab,tn
11	(basiliximab or simulect or chi-621):ti,ab,tn
12	interleukin 2'/de or 'interleukin 2 receptor alpha'/de
13	((((interleukin-2-receptor* or il-2-receptor*) next/1 (antagonist* or block*)) or il-2-ra or il2ra* or il-2ra*):ti,ab,tn

14	thymocyte antibody'/de
15	(antithymocyte or anti-thymocyte or antithymus or Atgam or ATG or thymoglobulin* or thymocyte or (thymus near/1 (antiserum or antibod*)) or antithymoglobulin* or anti-thymoglobulin* or fresenius* or atg-fresenius or rATG or hATG):ti,ab,tn
16	lymphocyte antibody'/de
17	(ahlbulin or antilymphocyt* or anti-lymphocyt* or lymphoglobulin* or ALG or pressimune or antilymphoblast-globulin* or lymphocytotoxic-antibod*):ti,ab,tn
18	(induction near/2 (therapy or immunosuppress* or thymoglobulin)):ti,ab,tn
19	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
20	#3 and #19
21	random*:ti,ab,tn
22	factorial*:ti,ab,tn
23	crossover*:ti,ab,tn
24	(cross-over*):ti,ab,tn
25	placebo*:ti,ab,tn
26	(doubl*-blind*):ti,ab,tn
27	(singl*-blind*):ti,ab,tn
28	assign*:ti,ab,tn
29	allocat*:ti,ab,tn
30	volunteer*:ti,ab,tn
31	'crossover procedure'/de
32	'double blind procedure'/de
33	'randomized controlled trial'/de
34	'single blind procedure'/de
35	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34
36	('animal'/de or 'nonhuman'/de) not 'human'/de
37	#35 not #36
38	#20 and #37
39	#20 AND #37 AND [2012-2018]/py

- 128 documents recensés. Recherche effectuée du 1<sup>er</sup> novembre 2012 au 16 octobre 2018

Limites: Français, Anglais

### Cochrane Library

Recherche	Mots clés
1	MeSH descriptor: [Heart Transplantation] explode all trees
2	(heart or cardiac) near3 transplant*
3	#1 OR #2
4	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees

5	monoclonal next antibod*
6	muromonab* OR OKT3 OR "OKT 3" OR orthoclone OR anti-CD3
7	alemtuzumab OR campath* OR mabcampath* OR lemtrada OR *CD52*
8	zenapax OR daclizumab OR dacliximab OR zinbryta OR "RO 24-7375"
9	basiliximab OR simulect OR "chi 621"
10	LO-tact-1 OR BT563 OR "BT 563" OR
11	MeSH descriptor: [Interleukin-2] this term only
12	("interleukin 2 receptor" NEXT (antagonist* OR block*)) OR IL2RA* OR il-2RA*
13	(polyclonal NEXT antibod*) OR "polyclonal antibody"
14	MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] this term only
15	antithymocyte OR "anti thymocyte" OR antithymus OR atgam OR ATG OR thymoglobulin* OR thymocyte OR (thymus NEXT (antiserum OR antibod*)) OR antithymoglobulin* OR "anti thymoglobulin" OR (anti NEXT thymoglobulin*) OR fresenius* OR atg-fresenius OR ratg OR hatg
16	ahlbulin OR antilymphocyt* OR anti-lymphocyt* or (anti NEXT lymphocyt*) OR lymphoglobulin* OR ALG OR (antilymphoblast NEXT globulin*) OR (lymphocytotoxic NEXT antibod*) OR pressimmun*
17	"induction therapy" OR (induction NEXT (therap* OR immunosuppress*)) OR "thymoglobulin induction"
18	MeSH descriptor: [Immunosuppression] explode all trees
19	MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] this term only
20	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#3 AND #20

- 118 documents recensés. Recherche effectuée du 1<sup>er</sup> novembre 2012 au 16 octobre 2018

Limites: Français, Anglais

### Web of science

Recherche	Mots clés
#1	TS="heart transplant"
#2	TS="cardiac transplant"
#3	#2 OR #1
#4	TS=("monoclonal antibod*" or "polyclonal antibod*")
#5	TS=(muromonab* or OKT3 or "OKT 3" or orthoclone)
#6	TS=(zenapax or daclizumab or dacliximab or daclizumab or LO-Tact-1 or BT563)
#7	TS=(alemtuzumab or campath* or mabcampath*)
#8	TS=(basiliximab or simulect or "chi 621")

#9	TS=("interleukin 2 receptor antagonist" OR "interleukin 2 receptor antagonists" OR IL2RA)
#10	TS=(antithymocyte or anti-thymocyte or "anti thymocyte" or antithymus or Atgam or ATG or thymoglobulin* or thymocyte or "thymus antiserum" or "thymus antibod*" or antithymoglobulin* or anti-thymoglobulin* or "anit thymoglobulin*")
#11	TS=(ahlbulin or antilymphocyt* or anti-lymphocyte* or "anti lymphocyt*" or lymphoglobulin* or ALG)
#12	TS="induction therapy"
#13	#12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4
#14	#13 AND #3
#15	TS=(random* or blind* or placebo* or "clinical trial")
#16	#15 AND #14

- 2 documents recensés. Recherche effectuée du 1<sup>er</sup> novembre 2012 au 16 octobre 2018

Limites: Français, Anglais



**ANNEXE 3. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS**

Nom	Organisation	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
<b>Études de synthèse</b>			
<b>Mots-clés : "heart transplant" OR "heart transplantation" AND (immunosuppression OR induction)</b>			
PROSPERO	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/prospero/">http://www.crd.york.ac.uk/prospero/</a>	0
Cochrane	<i>The Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	0
<b>ECR</b>			
<b>Mots-clés :</b>			
	<i>U.S. National Institute for Health Research</i>	<a href="http://www.Clinicaltrials.gov">http://www.Clinicaltrials.gov</a>	0
	<i>Current Controlled Trials Ltd.</i>	<a href="http://www.controlled-trials.com">http://www.controlled-trials.com</a>	0
<b>NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS</b>			<b>0</b>

Dernière recherche effectuée le : 16-10-2018

## ANNEXE 4. LISTE DES PUBLICATIONS EXCLUES ET RAISONS D'EXCLUSIONS

### Revue rapide pour identifier des revues systématiques, guides de pratique et consensus d'experts

#### *Études non éligibles (n = 4)*

1. Francis, G. S., et al. (2010). "ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 clinical competence statement on management of patients with advanced heart failure and cardiac transplant: a report of the ACCF/AHA/ACP Task Force on Clinical Competence and Training." *J Am Coll Cardiol* 56(5): 424-453.
2. Harrison, J. J., et al. (2012). "Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective." *Transplantation* 93(7): 657-665.
3. Jessup, M., et al. (2017). "2017 ACC/AHA/HFSA/ISHLT/ACP Advanced Training Statement on Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology (Revision of the ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 Clinical Competence Statement on Management of Patients With Advanced Heart Failure and Cardiac Transplant): A Report of the ACC Competency Management Committee." *J Am Coll Cardiol* 69(24): 2977-3001.
4. Kobashigawa, J., et al. (2018). "The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document." *J Heart Lung Transplant* 37(5): 537-547.

#### *Qualité méthodologique insatisfaisante (n = 2)*

1. Ensor, C. R., et al. (2009). "Induction immunosuppression for orthotopic heart transplantation: a review." *Prog Transplant* 19(4): 333-341; quiz 342.
2. Zuckermann, A., et al. (2015). "Thymoglobulin induction in heart transplantation: patient selection and implications for maintenance immunosuppression." *Transpl Int* 28(3): 259-269.

### Mise à jour de la revue systématique de Penninga et al.

#### *Études non éligibles (n = 7)*

1. Branco, C., et al. (2017). "Heart transplantation: Early Results of Two Different Regimes of Immunosuppression." *Revista portuguesa de cirurgia cardio-toracica e vascular : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardio-Toracica e Vascular* 24(3-4): 119.
2. Czer, L. S. C., et al. (2013). "Antithymocyte globulin induction therapy adjusted for immunologic risk after heart transplantation." *Transplantation proceedings* 45(6): 2393-2398.
3. Kaczmarek, I., et al. (2012). "Prospective randomized 3-arm trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus with calcineurin-inhibitor-free immunosuppression (Sirolimus/MMF) after heart transplantation: 5-year results." *Thoracic and cardiovascular surgeon* 60(no pagination).
4. Kalil, A. C., et al. (2014). "Risk of serious opportunistic infections after solid organ transplantation: Interleukin-2 receptor antagonists versus polyclonal antibodies. A meta-analysis." *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 12(7): 881-896.
5. Phan, A., et al. (2013). "Atg induction improves outcome for sensitized patients who have undergone heart transplantation." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 32(4): S200.
6. Rafiei, M., et al. (2014). "Anti-thymocyte gamma-globulin may prevent antibody production after heart transplantation." *Transplantation proceedings* 46(10): 3570-3574.
7. Vorovich, E., et al. (2015). "Use of basiliximab is associated with similar outcomes post orthotopic heart transplantation: A single center experience." *Journal of Cardiac Failure* 21(8): S40-S41.

## ANNEXE 5. QUESTIONNAIRE AUPRÈS DES PHARMACIENS SPÉCIALISTES EN TRANSPLANTATION

The Health Technology Assessment (HTA) Unit of the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (Quebec Heart and Lung Institute – Laval University) is currently conducting an assessment of the induction of immunosuppression in heart transplant.

The objective of this questionnaire, which can be answered in about five minutes, is to gather information about your clinical practice related to this therapy.

1. Do you use induction therapy in heart transplant?
  - a. Yes
  - b. No
  
2. Which molecule(s) do you use for induction therapy? You can select more than one answer.
  - a. Anti-interleukin 2 (IL-2) monoclonal antibody (e.g. basiliximab, daclizumab, etc.)
  - b. Polyclonal antibodies (ATG, RATG and ALG)
  - c. Monoclonal antibodies (other than IL-2 RA, including alemtuzumab and muromonab-CD3)
  - d. Other (specify)
  
3. Do you use induction therapy for all your patients?
  - a. All our patients receive induction therapy
  - b. Induction therapy used in selected patients
  
4. Is induction therapy adjusted according to renal function? If yes, please specify the agent.
  - a. Yes
  - b. No
  
5. Which cutoff value of creatinine or estimated DFg is used?
  - a. Comment
  
6. Is induction therapy adjusted for patients' pretransplant donor-specific antibody (DSA) status or panel reactive antigen (PRA)? If yes, please specify the induction agent and the value of PRA used.
  - a. Yes
  - b. No
  
7. Is induction therapy adjusted for the following risk factors? If yes, please specify the agent in the comment? You can select more than one answer.
  - a. Younger patients
  - b. African American
  - c. Multiparous women
  - d. Those with positive cross-match
  - e. Other
  
8. Is induction therapy adjusted for repeat transplantation? If yes, please specify the agent.
  - a. Yes
  - b. No
  
9. Do you use antimetabolites prior to surgery?
  - a. Yes
  - b. No
  
10. Which antimetabolites are used during induction therapy? You can select more than one answer.
  - a. Azathioprine

- b. Mycophenolate mofetil (MMF)
  - c. Mycophenolic acid (or mycophenolate sodium)
  - d. Other (specify)
11. Would you tell us the name of your institution (name, city, country)?  
Please note that the name of your center will not be disclosed in our report. You can skip this question if you choose to remain anonymous.  
If you would like to obtain the results of this survey, please give us your e-mail address.
- a. Comment

## ANNEXE 6. INDICATEURS RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES RANDOMISÉES

Étude (année), référence	Indicateurs														
	Mortalité	Rejet aigu du greffon	Infections	Infection causée à CMV	Syndrome lymphoprolifératif postgreffe	Néoplasies	Événements indésirables	Hypertension	Vasculopathie du greffon	Créatinine sérique	Insuffisance rénale nécessitant une dialyse chronique	Qualité de vie	Immunosuppression sans stéroïdes	Réduction de l'utilisation d'un inhibiteur de calcineurine	Durée de suivi
<b>IL-2 RA vs placebo/aucun traitement</b>															
Beniaminovitz (2000)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓								12 m
Herschberger (2005)	✓	✓	✓	✓	✓	✓									12 m
Mehra (2005)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							12 m
Van Gelder (2004)	✓	✓		✓	✓	✓									12 m
<b>IL-2 RA vs anticorps polyclonal</b>															
Bonaros (2006)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓						10 a
Carrier (2007)	✓	✓	✓	✓	✓	✓									6 et 12 m
Mattei (2007)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓								12 m
Mullen (2014)	✓	✓	✓	✓		✓	✓								12 m

a : années; m : mois

## RÉFÉRENCES

---

1. Lund, L.H., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time*. J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(10): p. 1037-1046.
2. Kung, J., et al., *From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance*. Open Dent J, 2010. **4**: p. 84-91.
3. Brouwers, M.C., et al., *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care*. CMAJ, 2010. **182**(18): p. E839-42.
4. Penninga, L., et al., *Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. CD008842.
5. Haddad, H., et al., *Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference update on cardiac transplantation 2008: Executive Summary*. Can J Cardiol, 2009. **25**(4): p. 197-205.
6. Taylor, D.O., et al., *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(10): p. 1007-22.
7. Briasoulis, A., et al., *Induction immunosuppressive therapy in cardiac transplantation: a systematic review and meta-analysis*. Heart Fail Rev, 2018. **23**(5): p. 641-649.
8. Moller, C.H., et al., *Interleukin-2 receptor antagonists as induction therapy after heart transplantation: systematic review with meta-analysis of randomized trials*. J Heart Lung Transplant, 2008. **27**(8): p. 835-42.
9. Ansari, D., et al., *Induction with anti-thymocyte globulin in heart transplantation is associated with better long-term survival compared with basiliximab*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(10): p. 1283-91.
10. Mattei, M.F., et al., *Lower risk of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin as induction therapy*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(7): p. 693-9.
11. Eisen, H.J., et al., *Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients*. N Engl J Med, 2003. **349**(9): p. 847-58.
12. Ventura-Aguiar, P., J.M. Campistol, and F. Diekmann, *Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation*. Expert Opin Drug Saf, 2016. **15**(3): p. 303-19.
13. Costanzo, M.R., et al., *The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients*. J Heart Lung Transplant, 2010. **29**(8): p. 914-56.
14. Kobashigawa, J., et al., *Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(3): p. 213-25.
15. Mullen, J.C., et al., *A randomized controlled trial of daclizumab versus anti-thymocyte globulin induction for heart transplantation*. Transplant Res, 2014. **3**: p. 14.
16. Ross, H., et al., *2001 Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference on cardiac transplantation*. Can J Cardiol, 2003. **19**(6): p. 620-54.
17. Hershberger, R.E., et al., *Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation*. N Engl J Med, 2005. **352**(26): p. 2705-13.
18. Mehra, M.R., et al., *A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(9): p. 1297-304.
19. Review Manager (REVMAN) [computer program], v.f.W. 2014.
20. Azarbal, B., et al., *Induction Therapy With Antithymocyte Globulin in Patients Undergoing Cardiac Transplantation Is Associated With Decreased Coronary Plaque Progression as Assessed by Intravascular Ultrasound*. Circ Heart Fail, 2016. **9**(1): p. e002252.
21. Chou, N.K., et al., *Induction immunosuppression with basiliximab in heart transplantation*. Transplant Proc, 2008. **40**(8): p. 2623-5.
22. Flaman, F., et al., *Basiliximab versus rabbit anti-thymocyte globulin for induction therapy in patients after heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(11): p. 1358-62.
23. Yamani, M.H., et al., *Thymoglobulin induction and steroid avoidance in cardiac transplantation: results of a prospective, randomized, controlled study*. Clin Transplant, 2008. **22**(1): p. 76-81.
24. Segovia, J., et al., *A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR study*. Transplantation, 2006. **81**(11): p. 1542-8.

25. van Gelder, T., et al., *A randomized trial comparing safety and efficacy of OKT3 and a monoclonal anti-interleukin-2 receptor antibody (BT563) in the prevention of acute rejection after heart transplantation.* Transplantation, 1996. **62**(1): p. 51-5.
26. Stehlik, J., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012.* J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(10): p. 1052-64.
27. Hertz, M.I., et al., *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: a quarter century of thoracic transplantation.* J Heart Lung Transplant, 2008. **27**(9): p. 937-42.
28. Higgins, J.P.T. and S. Green, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2011, The Cochrane Collaboration.
29. Uber, P.A. and M.R. Mehra, *Induction therapy in heart transplantation: is there a role?* J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(3): p. 205-9.
30. Emin, A., et al., *Antithymocyte globulin induction therapy for adult heart transplantation: a UK national study.* J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(7): p. 770-7.
31. Higgins, R., et al., *To induce or not to induce: do patients at greatest risk for fatal rejection benefit from cytolytic induction therapy?* J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(4): p. 392-400.
32. Smart, F.W., et al., *Risk factors for early, cumulative, and fatal infections after heart transplantation: a multiinstitutional study.* J Heart Lung Transplant, 1996. **15**(4): p. 329-41.
33. Mahmud, N., D. Klipa, and N. Ahsan, *Antibody immunosuppressive therapy in solid-organ transplant: Part I.* MAbs, 2010. **2**(2): p. 148-56.
34. Cantarovich, M., et al., *Antithymocyte globulin induction allows a prolonged delay in the initiation of cyclosporine in heart transplant patients with postoperative renal dysfunction.* Transplantation, 2004. **78**(5): p. 779-81.
35. Delgado, D.H., et al., *Use of basiliximab and cyclosporine in heart transplant patients with pre-operative renal dysfunction.* J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(2): p. 166-9.
36. Rosenberg, P.B., et al., *Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation.* J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(9): p. 1327-31.

**Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval  
(IUCPQ-UL)**

**Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé**

**2725, Chemin Ste-Foy, local Y-7161  
Québec (Québec) G1V 4G5  
Téléphone : 418 656-8711 poste 2347**