



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etat des lieux de l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes  
intraveineuses en neuropédiatrie. Suivi des recommandations.**

Présentée et soutenue publiquement le 09 Avril 2018 à 18h  
au Pôle Formation  
**Par Camille FALLOT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François DUBOS**

**Madame le Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH**

**Monsieur le Docteur Jean-Christophe CUVELLIER**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH**

---

### **Avertissements :**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>7</b>
a) Structure des immunoglobulines : .....	7
b) Rôle des immunoglobulines dans la réponse immunitaire .....	8
c) Les immunoglobulines en thérapeutique.....	9
d) Mode d'action des immunoglobulines en immunomodulation.....	12
e) Enjeux actuels de l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses polyvalentes .....	15
<b>II. Matériel et Méthode.....</b>	<b>16</b>
a) Population .....	16
b) Recueil .....	17
c) Evaluation du critère principal .....	18
d) Evaluation des critères secondaires.....	19
e) Statistiques .....	21
f) Conflit d'intérêt .....	21
g) Aspects réglementaires .....	21
<b>III. Résultats.....</b>	<b>22</b>
a) Population et diagnostics .....	22
b) Traitement par immunoglobulines.....	24
c) Facteurs de confusion .....	25
d) Respect des recommandations et efficacité .....	25
e) Cout .....	29
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>30</b>
a) Principaux résultats .....	30
b) Limites .....	34
c) Perspectives.....	35
<b>V. CONCLUSION .....</b>	<b>38</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>39</b>
Annexe 1 : Recommandations ANSM 2013.....	43
Annexe 2 : Recommandations VIDAL 2017 .....	47
Annexe 3 : Recommandations EFNS.....	48
Annexe 4 : Tableau récapitulatif des indications/recommandations .....	49
Annexe 5 : Données principales des 48 patients.....	50

## LISTE DES ABREVIATIONS

Ig : Immunoglobulines

Fab : Fragment variable des immunoglobulines

Fc : Fragment constant des immunoglobulines

RFc : Récepteur du fragment Fc

ADCC : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

IgIV : Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

FcRn : Récepteur Fc néonatal

SGB : Syndrome de Guillain Barré

IL : Interleukine

TNF : Tumor Necrosis Factor

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

HLA : Human leukocyte Antigen

Th1 et Th17 : Lymphocytes T helper 1 et 17

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

mRS : Score de RANKIN modifié

CEDIT : Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques

EFNS : European Federation of Neurological Societies

ADEM : Encéphalomyélite aiguë disséminée

AHAI : anémie hémolytique auto-immune

PTAI : purpura thrombopénique auto-immun

PRES : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

## RESUME

Introduction : Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) sont utilisées de plus en plus fréquemment en immunomodulation, notamment en neuropédiatrie. Elles ont l'intérêt d'avoir peu d'effets indésirables mais sont onéreuses et posent des problèmes d'approvisionnement. Des recommandations françaises pour guider leur utilisation sont disponibles dans le VIDAL, où elles sont classées en 3 niveaux de recommandation, et sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Nous avons souhaité faire un état des lieux de l'utilisation des IgIV pour des pathologies neuropédiatriques. Matériel et Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 5 ans au CHRU de Lille dans les services de neuropédiatrie et de réanimation pédiatrique. Nous avons inclus tous les patients ayant reçu des IgIV à visée immunomodulatrice pour une pathologie neurologique. Notre critère d'évaluation principal était le respect des recommandations. L'efficacité du traitement était un critère secondaire. Résultats : Nous avons recensé 48 patients. L'indication des IgIV respectait les recommandations du VIDAL 2017 dans 58% des cas et de l'ANSM dans 44% des cas. Le taux global d'efficacité était de 63%. Lorsque les recommandations de l'ANSM étaient respectées, le taux d'efficacité était de 81%. Lorsqu'elles n'étaient pas respectées, le taux d'efficacité n'était que de 48% ( $p=0.020$ ). Cependant, dans certaines pathologies graves qui ne font pas partie des recommandations ANSM, les IgIV semblaient être efficaces dans notre étude. C'est le cas des encéphalomyélites aiguës disséminées et des encéphalites post infectieuses : les IgIV étaient efficaces chez les 3 patients concernés. Les épilepsies pharmacorésistantes font partie des recommandations VIDAL de niveau 2. Le taux d'efficacité pour cette pathologie, évalué sur le nombre de crises, n'est que de 33% dans notre étude. Conclusion : La moitié des indications dans notre étude rétrospective est hors recommandations françaises de traitement par IgIV en neuropédiatrie. Le respect des recommandations de niveau 1 est corrélé dans notre étude à une meilleure efficacité. Une étude prospective avec suivi systématique des patients dont l'indication ne correspond pas aux recommandations de niveau 1 du VIDAL serait nécessaire pour préciser ces résultats, avec notamment des évaluations psychométriques chez les patients épileptiques et dans les spectres diagnostiques moins précis, comme les encéphalites.

## **I. Introduction**

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines possédant une activité anticorps, présentes dans le plasma, les liquides interstitiels et les sécrétions des mammifères. Elles sont produites et excrétées par les lymphocytes B matures ou plasmocytes. Elles participent à la réponse immunitaire adaptative.

### **a) Structure des immunoglobulines :**

Leur structure basale est un tétramère associant deux chaînes légères L et deux chaînes lourdes H. Il existe 5 classes ou isotypes de chaînes lourdes définissant ainsi les IgM, IgG, IgD, IgA et IgE. Les IgG sont majoritaires dans le sérum.

Dans la structure des immunoglobulines on distingue une partie NH<sub>2</sub> terminale porteuse de la variabilité (ou Fab) et une partie constante caractéristique de l'isotype (ou Fc). Le domaine variable permet la reconnaissance spécifique et la liaison de l'antigène (agent infectieux, cellule infectée, cellule cancéreuse,...). Le domaine constant réalise les fonctions effectrices qui diffèrent selon l'isotype.

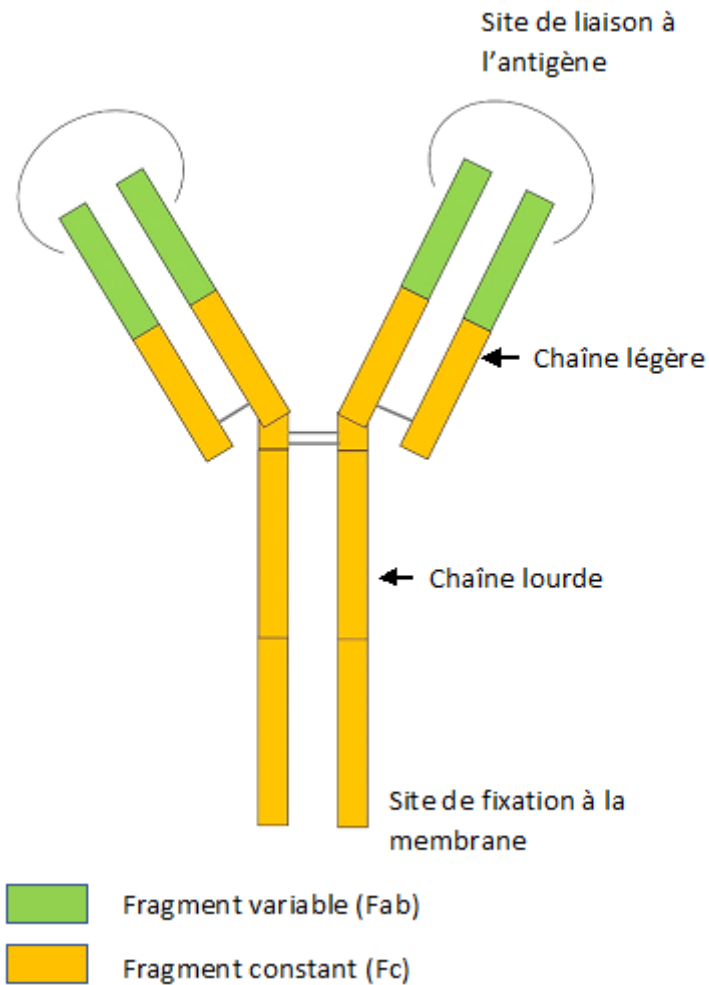


Figure 1 : Représentation schématique d'une immunoglobuline

### **b) Rôle des immunoglobulines dans la réponse immunitaire**

Les lymphocytes B activés par la réaction immunitaire se divisent en cellules mémoires et en cellules filles effectrices qui vont produire les IgG.

Les immunoglobulines sécrétées agissent de diverses manières.

Le fragment variable Fab est responsable de fixations spécifiques :

- Fixation sur les toxines bactériennes, empêchant leur liaison avec les récepteurs cellulaires, leur endocytose et leur effet pathogène. Il s'agit de la neutralisation.



- Fixation aux protéines d'adhérence situées à la surface des bactéries ou des virus empêchant leur liaison aux cellules et bloquant leur pouvoir pathogène.

Une fois l'immunoglobuline liée à l'antigène, le fragment constant Fc permet :

- La liaison à des récepteurs spécifiques du Fc (RFc) des polynucléaires et des macrophages permettant la phagocytose et la destruction des micro-organismes recouverts d'IgG (phénomène d'opsonisation)
- La liaison aux RFc des lymphocytes cytotoxiques entraînant la destruction des cellules infectées recouvertes d'IgG sans les phagocyter (phénomène de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC)
- L'activation des cellules effectrices du système immunitaire par fixation aux récepteurs RFc. Bien que la fonction principale des récepteurs RFc soit l'activation des cellules capables d'éliminer les agents pathogènes, certains peuvent être inhibiteurs et jouer un rôle dans la modulation de la réponse immune.
- La liaison au système du complément (ensemble de protéines à activité enzymatique intervenant dans les réactions inflammatoires).

### **c) Les immunoglobulines en thérapeutique**

L'intérêt potentiel du sérum humain dans les maladies infectieuses est suggéré dès la fin du 19<sup>ème</sup> siècle par Von Behring (1). Depuis les années 1940 les immunoglobulines ont été isolées et purifiées dans le but de créer des préparations utiles en médecine. Initialement employées à des fins palliatives dans le traitement des déficits immunitaires, elles sont également utilisées à visée immunomodulatrice depuis une quarantaine d'années, notamment en neuropédiatrie (2). Ceci concerne les pathologies où il existe un dérèglement du système immunitaire, avéré ou supposé. La réponse excessive et inadéquate du système

immunitaire devient alors pathogène, avec reconnaissance et destruction de cellules appartenant à l'individu. C'est l'auto-immunité.

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) proviennent du mélange de plasma issu d'un minimum de 1000 dons. Il s'agit d'IgG à plus de 95% dont la distribution en sous classe est comparable à celle du plasma. La plupart des spécialités ne contiennent que de faibles taux d'IgM et d'IgA, afin de limiter le risque de pseudo allergie aux IgA. Ces préparations ont une biodisponibilité complète et immédiate dès l'administration intravasculaire. L'équilibre est atteint en 3 à 5 jours. Après injection, la demi-vie est similaire à celle des IgG natives, à savoir entre 18 et 32 jours.

Au centre hospitalier de Lille, trois spécialités d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses sont disponibles. La distribution en sous classe d'IgG est similaire, c'est le taux résiduel d'IgA et la teneur en sucres qui diffère (tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des préparations d'immunoglobulines disponibles au CHRU de Lille

IgIV	Taux d'IgA résiduel (mg/g de protéines)	Glucides (g/g de protéines)	Prix au gramme (euros)
CLAIRYG	0,44	0	33
TEGELINES	17	Saccharose 2g	39
PRIVIGEN	0,25	0	31,95

En France les immunoglobulines sont des médicaments figurant sur liste I, soumis à prescription hospitalière.

Leur principal intérêt en immunomodulation est le peu d'effets indésirables. Moins de 5% des patients en présentent et ceux-ci sont rarement sévères. Le VIDAL énumère les effets suivants :

- Céphalées au cours de la perfusion accompagnées de frissons, nausées, asthénie, douleurs musculaires, arthralgies, douleurs lombaires, hypertension artérielle, flush, bronchospasme. Elles disparaissent généralement avec la diminution du débit de perfusion.
- Insuffisance rénale aigue par néphropathie tubulaire osmotique survenant dans les jours qui suivent l'administration, réversible dans 85% des cas
- Méningite aseptique dans les 48-72 heures qui suivent la perfusion. Il est alors conseillé de changer de lot ou de spécialité pour les administrations ultérieures
- Thrombophlébite cérébrale ou encéphalopathie aigue bénigne, qui sont de survenue exceptionnelle
- Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou rétinien, thrombophlébite compliquée d'embolie pulmonaire
- Réaction d'hypersensibilité, surtout chez les patients déficitaires en IgA
- Modification des tests biologiques (fausses hyponatrémies, augmentation de la vitesse de sédimentation, modification des sérologies)
- Le risque de transmission des agents infectieux ne peut pas être tout à fait écarté mais est minimisé par le mode de fabrication avec nanofiltration

Pour limiter le risque d'effets indésirables, le bilan pré thérapeutique recommandé par le VIDAL en 2017 comprend la recherche d'antécédents de facteurs de risque cardiovasculaires et cérébraux, un examen clinique avec mesure de la pression artérielle, une évaluation de la fonction rénale et la recherche de traitements néphrotoxiques associés. Chez les patients à risque vasculaire il est recommandé de majorer l'hydratation et de diminuer les débits de

perfusion dans le but de réduire le risque d'accidents thrombotiques liés à la variation de la viscosité sanguine. Chez les patients à risque rénal, le VIDAL conseille le fractionnement de la dose et l'utilisation de spécialité sans saccharose.

En immunomodulation, les immunoglobulines permettent une épargne cortisonique ou une alternative à d'autres thérapeutiques qui entraînent une immunodépression. Si le mode d'action des immunoglobulines polyvalentes en traitement substitutif est connu, leur mécanisme d'action en immunomodulation est moins clair et probablement le résultat de plusieurs phénomènes.

#### **d) Mode d'action des immunoglobulines en immunomodulation**

##### **A) Blocage et modulation de l'expression des récepteurs RFc**

L'effet thérapeutique des IgIV implique le blocage et la saturation des récepteurs RFc des macrophages par les fragments constants des IgIV. Ce blocage conduirait à une diminution de la phagocytose et de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

Les Ig pourraient bloquer un autre type de récepteur, le FcRn (3). Il est présent à la surface de nombreuses cellules, en particuliers les cellules endothéliales, permettant l'internalisation des IgG (4). L'internalisation via le FcRn permet de protéger les IgG sérique de la dégradation protéique en les isolant des voies lysosomales et en les recyclant dans la circulation. Ainsi, en saturant les FcRn, les IgIV pourraient accélérer le catabolisme des IgG auto immunes.

De plus les IgIV augmenteraient l'expression du FcRIIb inhibiteur à la surface des macrophages et des lymphocytes B et diminueraient l'expression des récepteurs activateurs monocytaires, régulant négativement la réponse immune (5).

## B) Modulation du système du complément

La voie classique d'activation du complément est dépendante de la présence de complexes anticorps antigènes et aboutit à la formation d'un complexe d'attaque membranaire visant la destruction de la cellule cible. Les IgIV atténuent les dommages cellulaires en fixant par leur fragment Fc les fragments C3b et C4b du complément, inhibant ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire. Ce mécanisme participe à l'efficacité des immunoglobulines dans la dermatomyosite (6) , la myasthénie (7) ou encore au cours du syndrome de Guillain Barré (SGB) (8) .

## C) Modulation de la production et de l'action des molécules inflammatoires

Les IgIV influencent la production de cytokines : inhibition de la production de TNF  $\alpha$  et d'IL 1  $\beta$  pro inflammatoire, démontré notamment dans le SGB (9). Elles inhibent aussi leur action par des anticorps dirigés contre les cytokines ou leur récepteur. Dans des modèles animaux, l'administration d'IgIV entraîne une inhibition de la production de TNF pro inflammatoire (10).

## D) Remyélinisation

Les Ig naturelles peuvent influencer la remyélinisation. Miller et al. ont montrés que certains anticorps étaient capables d'accélérer le processus de remyélinisation au niveau du système nerveux central dans le modèle de l'encéphalite murine de Thellier (11). Warrington a isolé 2 anticorps dirigés contre les antigènes de surface des oligodendrocytes qui ont une action de promotion sur la remyélinisation (12). Certaines données suggèrent qu'elles pourraient également agir en modulant la phagocytose de la gaine de myéline (13).

#### E) Neutralisation des auto anticorps circulants

L'inhibition de l'activité des auto anticorps par les IgIV a été démontrée pour le syndrome de Guillain Barré (14). Les immunoglobulines neutralisent les auto-anticorps pathogènes en entrant en compétition avec l'antigène cible d'une part. D'autre part, les immunoglobulines (IgIV et anticorps du patient) sont porteuses de fragments antigéniques spécifiques sur leur portion variable Fab. Ce sont les idiotypes. Plusieurs études ont montré l'existence d'anticorps anti idiotypiques capables de neutraliser les auto-anticorps dans les IgIV polyvalentes. Elles se lient ainsi à l'idiotype sur le fragment Fab de l'auto-anticorps et le neutralisent. Ce mécanisme explique en partie les effets à court terme des IgIV (15). Les IgIV ne contiennent par contre pas d'auto anticorps dirigés contre les idiotypes fortement exprimés sur les fragments Fab des Ig humaines normales (16).

#### F) Sélection de répertoire des LB et des LT

Il a été observé après perfusion d'immunoglobulines polyvalentes une régulation négative du taux de lymphocytes T Th1 et Th17, connus pour être impliqués dans les pathologies autoimmunes. A contrario, ce traitement a un effet de promotion sur les lymphocytes T régulateurs responsables de la tolérance immunitaire (17).

#### G) Modulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose.

La fixation des IgIV sur le récepteur Fas le stimule et induit l'apoptose des lymphocytes T. Elles pourraient ainsi permettre l'élimination des lymphocytes T auto réactifs. Il n'y a pas de preuve de l'importance de ce mécanisme in vivo (18)(19).

#### H) Interaction avec d'autres molécules de surface (anti HLA, anti CD4, anti intégrines)

Les IgIV sont capables de se lier aux récepteurs de plusieurs types cellulaires. De cette façon, ils inhibent par exemple l'agrégation plaquettaire, l'adhésion des cellules B à la fibronectine,

l'adhésion des plaquettes au fibrinogène, ce qui confère un effet anti inflammatoire et immunomodulateur. (20)

I) Epargne cortisonique :

Au cours de l'asthme traité par corticoïdes per os, les IgIV augmenteraient de façon significative l'affinité du récepteur au glucocorticoïdes et permettraient ainsi d'augmenter la sensibilité des sujets traités aux corticoïdes (21).

J) Taux élevé de sialylation des anticorps contenus dans les IgIV

Il a été démontré que la sialylation du fragment constant des immunoglobulines leur confère des capacités anti inflammatoires et réduit une de leur principale fonction effectrice, l'ADCC. (22),(23)

**e) Enjeux actuels de l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses polyvalentes**

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est responsable de l'évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques en France. Ces actions débouchent sur la prise de décisions de police sanitaire pour le compte de l'état Français, notamment les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM). Ces recommandations sont fondées sur des bases scientifiques. Elle nécessite donc la publication d'articles en faveur de l'efficacité des immunoglobulines dans de nouvelles pathologies avant que l'AMM ne soit obtenue. Elles sont parfois différentes des directives étrangères et européennes. C'est pourquoi dans certaines situations cliniques, les immunoglobulines sont utilisées en dehors des recommandations de l'ANSM.

La demande en immunoglobulines a augmenté au cours de ces dernières années. Elles ont l'intérêt majeur en immunomodulation d'être efficaces sans induire d'immunodépression ou

d'effet indésirable sévère. Une étude australienne menée sur l'utilisation des immunoglobulines en neuropédiatrie entre 2000 et 2014 illustre bien la hausse du recours à ce traitement. Les auteurs comptabilisent 91 patients ayant reçu des immunoglobulines en neuropédiatrie entre 2010 et 2014 contre 48 seulement entre 2000 et 2004 (24). La majoration de la consommation d'IgIV est à l'origine d'un coût élevé pour la société et parfois de pénurie, comme ce fut le cas en 2013, obligeant l'ANSM à publier une proposition de hiérarchisation de l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses.

Nous avons souhaité faire un état des lieux de l'utilisation des immunoglobulines pour les indications neuropédiatriques au CHRU de Lille. Notre objectif principal était de définir si l'utilisation était conforme aux recommandations françaises. Nos objectifs secondaires étaient de déterminer si l'utilisation des immunoglobulines correspondait aux recommandations européennes, d'évaluer leur efficacité dans les indications recommandées et en dehors, leur coût et leurs effets indésirables.

## **II. Matériel et Méthode**

### **a) Population**

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au CHRU de Lille dans les services de neuropédiatrie et de réanimation pédiatrique. La liste des patients à inclure était obtenue à partir des données de la pharmacie centrale.

Étaient inclus les patients ayant bénéficié d'un traitement par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses entre janvier 2012 et juillet 2017.



Etaient exclus :

- Les patients ayant reçu des immunoglobulines à dose substitutive, dans le cadre d'immunodépression ou en adjonction d'un traitement par immunoadsorption ou plasmaphérèse
- Les patients ayant reçu des immunoglobulines pour une indication non neurologique

### **b) Recueil**

Les données étaient recueillies de manière rétrospective sur les dossiers informatiques. Tous les dossiers correspondant aux critères d'inclusion ont ensuite été relus en format papier pour recueillir le maximum d'informations.

Nous avons relevé les données épidémiologiques de notre population et le diagnostic initial (celui justifiant l'utilisation des immunoglobulines).

Les autres éléments recueillis étaient :

- La date d'administration des immunoglobulines et le délai par rapport au diagnostic de la pathologie (ou le délai par rapport à l'aggravation pour les épilepsies et les crises myasthéniques)
- Le score de RANKIN (établi rétrospectivement dans la majorité des cas) à l'état de base de l'enfant, avant l'administration des immunoglobulines, 4 semaines après et lors du dernier suivi (tableau 2).
- Le type de déficit persistant à 4 semaines et au dernier suivi
- Le diagnostic final, parfois différent de celui suspecté au moment de la prescription des IgIV
- L'utilisation de traitements immunomodulateurs avant et après les IgIV
- Le type d'immunoglobulines utilisé, la dose et le nombre d'injections
- Les effets indésirables

- La présence d'une récurrence et l'utilisation des immunoglobulines en cas de récurrence

<b>SCORE</b>	<b>SIGNIFICATION</b>
<b>0</b>	Aucun symptôme
<b>1</b>	Pas d'incapacité en dehors des symptômes – autonomie et activités conservées
<b>2</b>	Handicap faible : incapable de réaliser les activités habituelles mais autonomie
<b>3</b>	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
<b>4</b>	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
<b>5</b>	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanents
<b>6</b>	Décès

Tableau 2 : Score de RANKIN modifié (mRS)

### **c) Evaluation du critère principal**

Afin de déterminer si l'utilisation des IgIV était conforme aux recommandations françaises nous avons vérifié si les diagnostics initiaux appartenaient à la liste des indications de l'ANSM 2013 et du VIDAL 2017. Les recommandations ANSM 2013 ont été actualisées dans un contexte de pénurie en immunoglobulines. Elles sont hiérarchisées en plusieurs niveaux. Nous avons considéré comme indications recommandées dans notre étude les catégories suivantes : « indications prioritaires » situations AMM et hors AMM, et « indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques » situations de l'AMM et hors AMM. Cela figure dans l'annexe 1. Dans le VIDAL 2017, les indications « recommandées » sont rangées en 2 groupes : groupe 1 « indications reconnues, AMM et/ou scientifiquement validées sur la base d'essais thérapeutiques prospectifs randomisés ou d'études non contrôlées dans des pathologies très rares » et groupe 2 « indications pertinentes, en cours d'évaluation, regroupant des pathologies pour lesquelles un certain nombre d'études, le plus souvent non contrôlées sont

disponibles ». Ces groupes ont été déterminés par un comité d'experts, le CEDIT (Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques) de l'assistance publique – Hôpitaux de Paris. Le détail est disponible en annexe 2. Notre étude portant sur les immunoglobulines intraveineuses en général, l'utilisation a été jugée congruente aux recommandations même si la spécialité d'immunoglobuline administrée n'était pas celle nommée dans les recommandations. Il est indiqué dans les recommandations VIDAL 2017 que toutes les spécialités sont d'efficacité comparable en immunomodulation.

#### **d) Evaluation des critères secondaires**

Pour l'adhésion aux recommandations européennes, nous avons utilisé les indications de l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) de 2008 (25). Ces recommandations sont rapportées dans l'annexe 3. Elles sont classées en fonction du niveau de preuve scientifique : du plus haut niveau A au plus faible C. Pour certaines pathologies, l'utilisation des immunoglobulines relève de recommandations de bonne pratique, niveau de recommandation le plus bas. Dans cette étude, nous les avons toutes classées dans les indications recommandées.

Dans le but d'évaluer au mieux l'efficacité des immunoglobulines dans les différentes indications nous avons vérifié l'exactitude des diagnostics initiaux au regard des critères diagnostiques disponibles au moment de la prescription d'IgIV. Comme référence nous avons utilisé :

- Les critères d'Asbury pour le syndrome de Guillain Barré (26)
- Ataxie – Areflexie – Ophtalmoplégie, tel que décrit par Fisher en 1956 pour le syndrome de Miller Fisher (27)

- Le consensus du consortium international sur les encéphalites et la présence d'anticorps positifs connus avant l'administration d'immunoglobulines pour les encéphalites auto immunes (28)
- Le consensus du consortium international sur les encéphalites pour les encéphalites post infectieuses ou supposées post infectieuses (28)
- La définition de la ligue internationale contre l'épilepsie pour les épilepsies pharmacorésistantes (29)
- Le consensus internationale pour l'encéphalomyélite aigue disséminée (ADEM) (30)
- Les critères du DSM-V pour la narcolepsie (31), (32)
- Les critères du protocole nationale de soins pour la myasthénie auto immune (33)
- Les critères diagnostics d'encéphalite cités dans le consensus internationale pour les encéphalites non classées (30)

L'amélioration a été déterminée à partir des éléments cliniques du dossier de l'enfant. Dans les cas où l'efficacité était difficile à établir, les dossiers étaient revus avec un neuropédiatre. Pour les épilepsies pharmacorésistantes, nous avons utilisé un critère d'amélioration reconnu dans les études sur l'épilepsie qui est une diminution de 50% du nombre de crises par rapport à l'état de base.

Nous avons comparé le score de RANKIN avant traitement à celui à 4 semaines et le score de RANKIN à l'état de base, c'est-à-dire avant la pathologie (ou avant l'aggravation de la pathologie pour les myasthénies et les épilepsies) à celui au dernier suivi.

Le coût a été calculé à partir du prix au gramme des différentes immunoglobulines fourni la pharmacie centrale du CHRU de Lille.

#### **e) Statistiques**

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La recherche des facteurs associés à l'efficacité des immunoglobulines a été réalisée à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus. Les comparaisons entre les deltas de RANKIN et les recommandations ont été réalisées en ajustant systématiquement sur le délai de suivi et sur la valeur initiale du RANKIN en utilisant une analyse de la variance. Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

#### **f) Conflit d'intérêt**

Les auteurs déclarent que l'étude a été réalisée en absence de relation commerciale ou financière qui pourrait être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

#### **g) Aspects réglementaires**

La base de données que nous avons créée à partir des dossiers a été déclarée à la CNIL.

### III. Résultats

#### a) Population et diagnostics

Nous avons identifié 87 enfants qui ont reçus des immunoglobulines entre janvier 2012 et juillet 2017. Après élimination des immunoglobulines à visée substitutive et des indications non neuropédiatriques, il nous restait 48 patients, 21 (44 %) de sexe masculin et 27 (56 %) de sexe féminin. La répartition selon les années est représentée dans la figure 2. L'âge moyen était de 8,25 ans (entre 1 et 19 ans – médiane 8,5 ans).

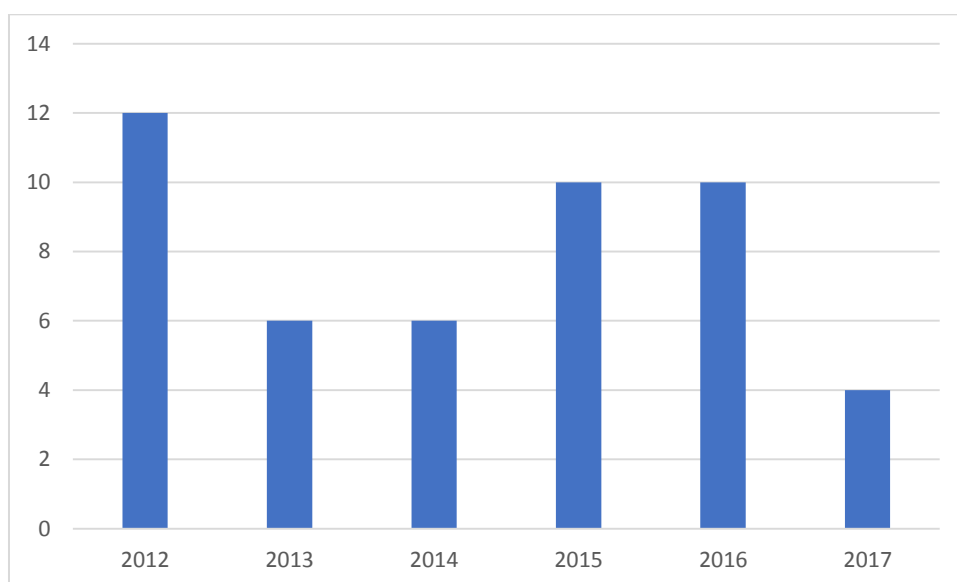


Figure 2 : nombre de patients inclus en fonction des années

Vingt-quatre (50%) pathologies touchaient le système nerveux central, 24 (50%) le système nerveux périphérique. Les deux principales indications étaient le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et les épilepsies pharmacorésistantes (figure 3). Le type d'épilepsie est précisé dans le tableau 4.

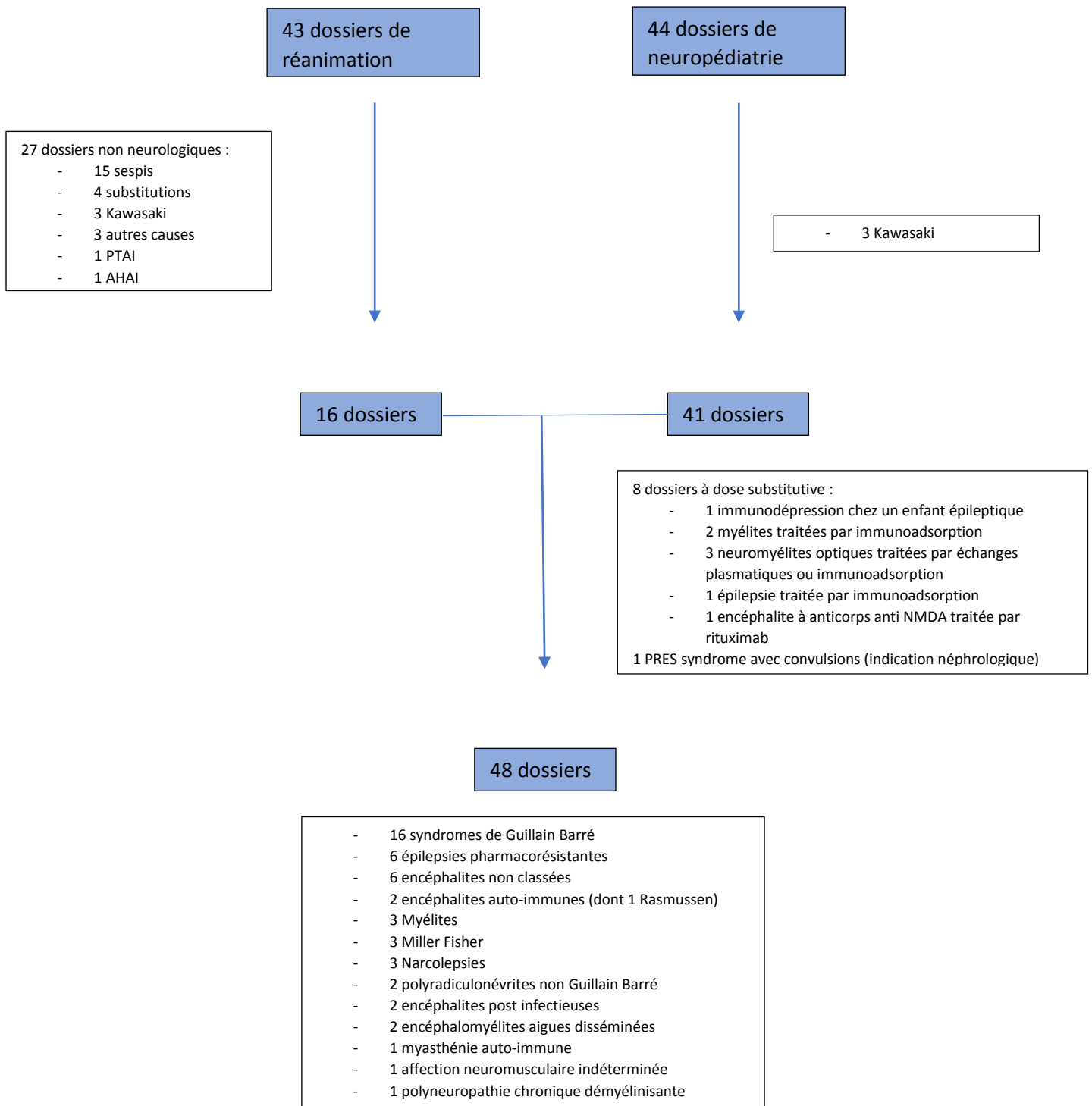


Figure 3 : Diagramme de flux de notre population (AHAI : anémie hémolytique auto-immune, PTAI : purpura thrombopénique auto-immun – PRES : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)

Tableau 4 : détails sur les 6 patients épileptiques de notre population

Type d'épilepsie	Etiologie
<b>Epilepsie partielle</b>	Porencéphalie
<b>Epilepsie généralisée</b>	Génétique
<b>Syndrome de Lennox Gastaut</b>	Céroïde lipofuscine
<b>Syndrome de Lennox Gastaut</b>	Cryptogénique
<b>Epilepsie partielle</b>	Cryptogénique
<b>Syndrome de Lennox Gastaut</b>	Accident vasculaire cérébral

Dans 11 (23%) cas, le diagnostic initial était erroné ou incomplet. Le détail est disponible dans l'annexe 5.

Pour 39 (81%) dossiers, le diagnostic proposé au moment de l'administration des immunoglobulines respectait les critères reconnus pour la pathologie.

#### **b) Traitement par immunoglobulines**

Dix-neuf (40%) patients avaient reçu un traitement immunomodulateur avant la mise sous immunoglobulines : pour 17 il s'agissait de corticoïdes et pour 2 de corticoïdes plus immunoadsorption. Le délai entre le diagnostic et l'administration des IgIV était de 14 jours en moyenne pour notre population. Elle était de 1,5 jours pour les syndromes de Guillain Barré, 6 jours pour les ADEM et les encéphalites post infectieuses et jusqu'à 75 jours pour les épilepsies pharmacorésistantes.

Trois types d'immunoglobulines sont disponibles au centre hospitalier de Lille. Dans la majorité des cas, ce sont des Tégélines qui sont utilisées (30 Tégélines, 7 Clairyg, 3 Clairyg + Tégélines et 1 Privigen).

Dans les indications immunomodulatrices, le VIDAL recommande des cures de 1,6 à 2 g/kg sur 2 jours, en dehors des cas de risques vasculaires ou rénaux pour lesquels les immunoglobulines peuvent être réparties sur 5 jours. C'est ce schéma qui a été utilisé pour 41 (85%) des patients de notre étude. Le traitement décidé initialement prévoyait une



répétition des cures d'immunoglobulines toutes les 3 à 8 semaines pour 7 patients, avec une moyenne de 12,3 injections (limites : 4 – 34 injections donc 2 à 17 cures).

5 patients ont présenté des effets indésirables : 2 syndromes grippaux et 3 méningites aseptiques. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

### **c) Facteurs de confusion**

Dans notre étude, aucun des trois facteurs de confusion étudiés (différence entre le diagnostic initial et terminal, présence de facteurs confondants tel que l'introduction concomitante d'un autre traitement et délai entre le diagnostic et l'introduction du traitement) n'était statistiquement lié à l'efficacité du traitement.

### **d) Respect des recommandations et efficacité**

Nous nous sommes intéressés au respect des recommandations. Trente et une (65%) indications correspondaient à au moins un type de recommandations : vingt-et-une (44%) correspondaient aux directives françaises de l'ANSM, 28 (58%) à celles du VIDAL et 26 (54%) aux recommandations européennes. Dix-huit (38%) cas étaient conformes aux recommandations de niveau 1 du CEDIT (VIDAL).

Les immunoglobulines ont été jugées efficaces dans 30 (63%) cas, 12 (50%) pour les pathologies du système nerveux central et 18 (75%) pour les pathologies du système nerveux périphérique. Lorsque le diagnostic initial était imprécis (encéphalites non classées et pathologie neuromusculaire indéterminée), les IgIV étaient efficaces dans 1 (17%) cas sur 7 (cf annexe 5).

Le tableau 5 résume le taux d'efficacité pour chaque pathologie (prise en compte des diagnostics finaux).

Tableau 5 : Taux d'efficacité en fonction des pathologies (prise en compte des diagnostics finaux)

Diagnostic final	Nombre de patients	Nombre de patients pour lesquels le diagnostic final est différent du diagnostic initial	Taux d'efficacité (%)
Syndrome de Miller Fisher	3	0	100%
ADEM	2	0	100%
Polyneuropathie chronique démyélinisante	1	0	100%
Ataxie congénitale (aggravation sur virose)	1	1	100%
Polyradiculonévrite non syndrome de Guillain Barré	1	0	100%
Myasthénie	1	0	100%
Encéphalite post infectieuse	1	0	100%
Thrombose veineuse cérébrale ou phénomène inflammatoire	1	1	100%
Myéloradiculite de Lyme	1	1	100%
Syndrome de Guillain Barré	13	0	77%
Myélite	4	1	75%
Narcolepsie	3	0	67%
Encéphalite auto immune	3	1	33%
Maladie métabolique	3	3	33%
Epilepsie pharmacorésistante	6	0	17%
Dermatomyosite	1	1	0%
Troubles thymiques	1	1	0%
Compression médullaire	1	1	0%
Encéphalite non classée	1	0	0%

Le taux d'efficacité en fonction de l'adhésion aux recommandations (diagnostics initiaux) est résumé dans le tableau 6. Les résultats présentés dans ce tableau concernent les recommandations au sens large, comme nous avons choisi de les considérer au début de l'étude. Parmi les 31 patients dont l'indication était valide dans au moins une des recommandations, les IgIV étaient efficaces dans 21 (68%) cas. Le taux d'efficacité était de 81% lorsque les recommandations de l'ANSM étaient suivies contre 48% lorsque ce n'était pas le cas ( $p=0,020$ ). Comme on peut le voir dans le tableau 6, c'est la seule donnée significative sur les recommandations larges. En revanche, en ne tenant compte que des cas où les recommandations de niveau 1 du VIDAL ont été suivies, le taux d'efficacité est de 78%, contre 50% en dehors de ces recommandations ( $p=0,054$ ). La figure 4 donne le détail du taux d'efficacité en fonction des différents niveaux de recommandations françaises. De la

même façon, si l'on ne considère que les indications scientifiques strictes (niveau A à C) de l'EFNS, le taux d'efficacité était de 78% lorsqu'elles étaient respectées contre 53% sinon ( $p=0,09$ ).

Tableau 6 : Taux d'efficacité en fonction de l'adhésion aux recommandations (diagnostics initiaux)

Type de recommandations	Adhésion aux recommandations ?	Nombre de patients	Taux d'efficacité (%)	Indice p
<b>Européennes</b>	OUI	26	65%	0,65
	NON	22	59%	
<b>ANSM</b>	OUI	21	81%	0,02
	NON	27	48%	
<b>VIDAL</b>	OUI	28	64%	0,76
	NON	20	45%	
<b>Tout type de recommandation confondu</b>	OUI	31	68%	0,31
	NON	17	53%	

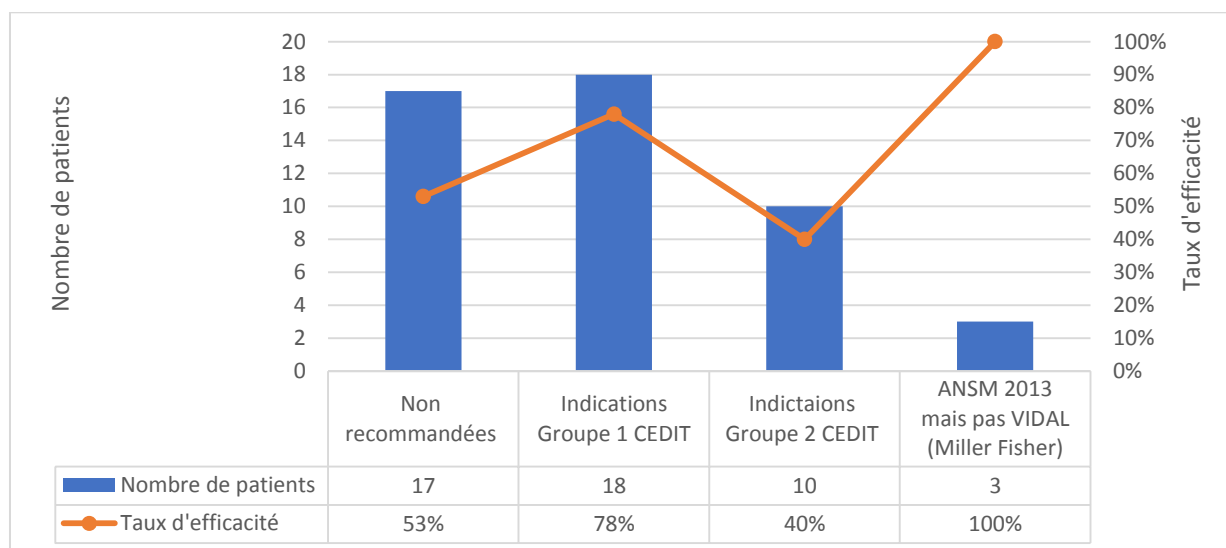


Figure 4 : Taux d'efficacité des immunoglobulines en fonction des différents niveaux de recommandations françaises

Nous avons regardé l'évolution des scores de RANKIN afin d'obtenir un autre reflet de l'efficacité du traitement. Entre le jour de l'administration des immunoglobulines et le suivi à 4 semaines, le RANKIN avait diminué chez 12 (24%) patients. Le score à 4 semaines n'était pas évaluable dans 19 (39%) cas.

Le RANKIN au dernier suivi a aussi été comparé à celui à l'état de base de l'enfant (score RANKIN avant la maladie ou l'aggravation). L'évolution s'est faite vers l'aggravation du RANKIN pour 33 (69%) patients. Le RANKIN au dernier suivi n'était pas disponible pour un des patients. Après ajustement sur le délai de suivi et le RANKIN de base, il n'y avait pas de différence statistiquement significative des variations de RANKIN entre les patients pour lesquelles les recommandations avaient été suivies et ceux pour qui ce n'était pas le cas. Ceci est valable au niveau français et européen.

La moyenne du score de RANKIN avant l'administration des immunoglobulines était de 3,5 contre 2,9 à 4 semaines pour ceux pour lequel le RANKIN était renseigné et 1,3 au dernier suivi (suivi moyen de 22 mois). Un patient est décédé.

Dans 9 (19%) cas, l'évolution de la pathologie a nécessité la mise en place d'un autre type de traitement immunomodulateur à la suite du traitement par immunoglobulines. Pour 5 (56%) d'entre eux, c'était parce que les immunoglobulines avaient été inefficaces. Pour les autres, un traitement immunomodulateur au long cours était jugé nécessaire (1 encéphalite auto-immune, 2 myélites, 1 myasthénie auto-immune).

Neuf (19%) patients ont récidivé. Cinq (56%) ont de nouveau été traités par immunoglobulines. Pour 3 de ces patients les immunoglobulines avaient été efficaces lors du premier épisode. Elles ont été bénéfiques sur la récurrence dans 1 (20%) cas. Il s'agit d'un patient atteint d'épilepsie pharmacorésistante.

### e) Coût

Le coût des immunoglobulines varie entre 31,95 euros et 39 euros le gramme. Le coût moyen du traitement initial de notre population était de 4347,2 euros (entre 1365 et 10230 euros). Pour les patients n'ayant nécessité qu'une cure, le prix moyen s'élevait à 2401 euros, et pour ceux dont le protocole initial prévoyait plusieurs cures, il était en moyenne de 15125,6 euros. Les prix selon les pathologies sont représentés dans la figure 5 (diagnostic initiaux).

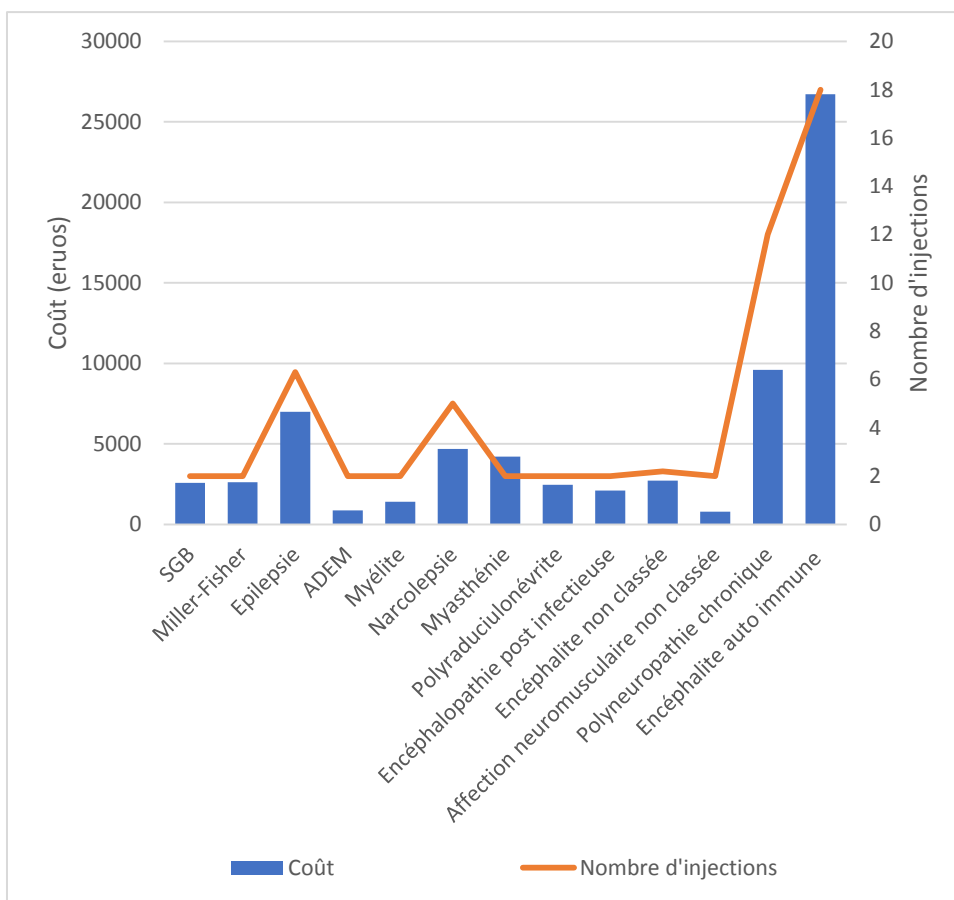


Figure 5 : coût et nombre d'injections en fonction de la pathologie

## IV. DISCUSSION

### a) Principaux résultats

Nous avons identifié 48 patients correspondant à nos critères d'inclusion entre janvier 2012 et juillet 2017 au CHRU de Lille. Pour 31 (65%) d'entre eux l'indication correspondait au moins à un type de recommandation et les IgIV étaient efficaces chez 21 (68%) de ces patients. Parmi les 10 patients pour lesquels les IgIV n'ont pas fonctionnées, il y avait un patient dont le diagnostic était une compression médullaire, 5 épilepsies pharmacorésistantes, trois syndromes de Guillain Barré et une encéphalite auto-immune.

Les IgIV ont été efficaces chez 9 (53%) des 17 patients pour lesquels l'indication n'était valide dans aucune recommandation. Sept de ces patients avaient des diagnostics initiaux très imprécis (encéphalite non classée ou maladie neuromusculaire indéterminée) et les IgIV n'ont été efficaces que pour l'un (17%) d'entre eux. Deux tableaux d'encéphalite étaient des modes d'entrée dans les maladies métaboliques.

Entre 42% et 56% des indications n'entraient pas dans les recommandations françaises, soit un peu moins que dans une étude australienne rétrospective monocentrique menée par Nosadini entre 2000 et 2014, où ce chiffre variait entre 45,4 et 57,1% selon la référence utilisée (24). Une grande partie des recommandations ont été éditées après la réalisation des prises en charge pour les premiers patients inclus par l'équipe de Nosadini, ce qui peut influencer leurs résultats. De plus, les recommandations étaient strictes (recommandations de niveau 1). Nous avons choisi d'inclure aussi les « indications pertinentes ». Si l'on s'en tient aux recommandations du VIDAL de niveau 1, 62% des patients de notre étude étaient hors recommandations.

Lorsque l'indication faisait partie des recommandations de niveau 1 du VIDAL, le traitement était efficace pour 78% des patients contre 50% sinon. A notre connaissance, l'évaluation de l'efficacité en fonction du respect des recommandations ne figure pas dans d'autres études. En revanche, aucune corrélation statistique n'a été mise en évidence entre l'évolution du RANKIN et le respect des recommandations. Il aurait été intéressant de pouvoir comparer le RANKIN avant injection d'immunoglobulines et celui à 4 semaines mais de nombreuses données manquaient. Les patients pour lesquels nous disposons du RANKIN à 4 semaines sont très probablement ceux ayant le moins bien évolué, encore hospitalisés ou nécessitant un suivi rapproché. Leur variation de RANKIN est donc plus faible. Le délai de 4 semaines a été choisi en tenant compte de la demi-vie biologique des immunoglobulines et du délai d'amélioration observé dans les études précédentes, soit de quelques jours à 6 semaines après le traitement (34). C'est aussi le délai conseillé par le VIDAL entre 2 cures d'IgIV pour les pathologies chroniques.

Les IgIV ne sont pas recommandées par les sociétés savantes françaises et européennes dans le traitement de la Narcolepsie. Il existe deux types de Narcolepsie selon la classification internationale des troubles du sommeil : le type 1 avec cataplexie et le type 2 sans (35). Le type 1 est associé à un déficit en hypocretine et est supposé d'origine auto-immune. L'étiologie du type 2 n'est pas définie. Une étude récente monocentrique rétrospective menée à Paris n'a pas permis de mettre en évidence de supériorité d'efficacité entre les enfants narcoleptiques de type 1 traités avec les soins habituels et ceux traités avec des immunoglobulines en plus des soins habituels (36). Leurs résultats sont en accord avec d'autres données de la littérature. Il existe cependant des études récentes dans lesquelles une tendance à l'amélioration a été décrite (37) . Dans une revue de la littérature de 2017, Seong et al. concluent que les IgIV semblent efficaces dans la narcolepsie mais que leur

inefficacité dans certaines formes et la faible prévalence ne permettent pas d'en avoir la preuve scientifique (38) . Dans notre étude, les 66% d'efficacité sont à prendre avec prudence. Notre effectif est de petite taille et le traitement par Modafinil (psychostimulant) a été débuté en même temps que les immunoglobulines dans les 3 cas, provoquant un biais pour l'évaluation de l'efficacité.

Contrairement au syndrome de Guillain Barré où les preuves de l'efficacité des immunoglobulines sont établies (39), la situation reste discutée pour le syndrome de Miller Fisher. Dans sa publication de 2007, Mori n'a pas mis en évidence de différence dans le délai d'amélioration des symptômes entre un groupe de patients atteints de syndrome de Miller Fisher et traités par plasmaphérèse, un groupe traité par IgIV et un groupe sans traitement immunomodulateur (40). Il conclue que les immunoglobulines n'influencent pas la rémission dans le syndrome de Miller Fisher, probablement parce que la maladie est spontanément de bon pronostic. Dans notre cohorte, les IgIV ont été efficaces sur 100% des syndromes de Miller Fisher. Cependant nous ne pouvons pas affirmer que l'amélioration post traitement ne soit pas due, au moins en partie, à l'histoire naturelle de la maladie. L'EFNS estime qu'au vue des données de la littérature aucune recommandation ne peut être faite concernant les IgIV dans cette indication (25).

Nous avons cité en introduction les différents mécanismes d'action des immunoglobulines pouvant expliquer leur pouvoir immunomodulateur. Cela s'intègre bien dans les pathologies auto immunes ou inflammatoires. L'implication de ces phénomènes dans l'épilepsie pharmacorésistante est moins évidente. Les données de la littérature sont en faveur d'une participation du système immunitaire et notamment de phénomènes inflammatoires dans la physiopathologie des épilepsies. Billiau et al. rapportent dans leur étude une élévation du taux de cytokines pro inflammatoires dans le sang et dans le LCR de patients avec épilepsie



pharmacorésistante (41) . A.Vezzani a également publié sur le probable rôle de l'inflammation dans l'épilepsie, sur des modèles expérimentaux et clinique (42). Elle démontre dans son article la présence de protéines de l'inflammation et de remaniements inflammatoires dans le système nerveux central sur des modèles animaux d'épilepsie et sur des autopsies en médecine humaine. L'hypothèse est celle d'une cascade initiée par une atteinte cérébrale primaire, conduisant à l'altération de la barrière hémato méningée et au recrutement de cellules de l'inflammation. La conséquence est une mort neuronale et un abaissement du seuil épileptogène. Une autre publication rapporte une action des chémokines sur le développement neuronal et synaptique, pouvant expliquer les remaniements à long terme (43). Cependant, alors que le traitement par IgIV est efficace dans 31% des cas pour les 13 enfants de l'étude de Billiau, il ne modifie pas les taux de cytokines dans le LCR ou le plasma. Le mécanisme d'action des immunoglobulines dans les épilepsies pharmacorésistantes demeure donc incertain. Concernant le taux d'efficacité, Billiau et al. retrouvaient dans la littérature des taux variants entre 4 et 87% d'efficacité et entre 5 et 64% de rémission complète. Dans notre étude, les IgIV se montraient efficaces seulement dans 1 cas sur 6, soit 17%. Les données de la littérature mentionnées par Billiau font état d'une meilleure efficacité des IgIV dans les épilepsies cryptogéniques que symptomatiques et en particuliers dans les syndromes de West. Dans notre cohorte, l'épilepsie était cryptogénique dans 2 cas sur 6 et aucun d'entre eux ne présentait un syndrome de West, ce qui peut expliquer la faible efficacité des IgIV. Il est tout de même intéressant de préciser que plusieurs patients avaient une diminution de leur nombre de crise sous ce traitement même si la diminution était inférieure à 50%.

Le VIDAL édite des recommandations en fonction de la spécialité commerciale des IgIV.

Notre étude portant sur les IgIV de façon globale, nous avons choisi de valider l'indication

sans tenir compte du type d'immunoglobuline utilisé, qui sont toutes d'efficacité comparables d'après le VIDAL. Seules les immunoglobulines de type Clairyg sont recommandées pour le syndrome de Guillain Barré chez l'enfant. Dans la pratique, ce sont majoritairement les Tégélines qui sont administrées. Les Clairyg sont moins riches en IgA, pourvoyeuse de réaction allergique, et en sucres, stabilisants mais pro thrombogènes, que les Tégélines. Ils sont aussi moins onéreux (33 euros le gramme contre 39 pour les Tégélines). Il semblerait donc intéressant de revoir les habitudes cliniques et de privilégier l'utilisation des Clairyg (ou du Privigen, dont les caractéristiques sont proches).

Dans notre étude, comme dans la littérature (25), les effets indésirables des IgIV sont rares et majoritairement peu graves, contrairement à ce qui est observé pour les immunosuppresseurs (44). Cette relative innocuité justifie leur utilisation, même si leur coût est élevé. Une étude Thaïlandaise menée par Bamrungswad a évalué le rapport coût-efficacité des immunoglobulines dans la dermatomyosite corticorésistante en comparaison avec les traitements immunosuppresseurs (45). Ils concluent à une meilleur rapport coût efficacité pour les IgIV. Leurs résultats ne tiennent pas compte du coût relatif à la survenue d'effets indésirables. Cette étude concerne la dermatomyosite et n'est pas extrapolable aux autres pathologies mais renforce l'idée que les immunoglobulines peuvent constituer une option thérapeutique valable sur le plan économique.

#### **b) Limites**

Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective. Nous avons dû estimer les scores de RANKIN rétrospectivement. Il manquait parfois des données dans les dossiers permettant une évaluation précise. De plus, le score de RANKIN est principalement un score moteur, mis en place initialement dans le cadre de l'accident vasculaire cérébral de l'adulte. Il n'est donc

pas toujours adapté aux pathologies très hétérogènes que nous avons étudiées, ni à leur évolution chronique. Afin d'inclure les différentes pathologies dans les mêmes analyses, il était compliqué d'utiliser de scores spécifiques. Nous avons besoin d'un score unique et global. Nous avons choisi le RANKIN car il est employé régulièrement dans la littérature, notamment par Nosadini (24). Beaucoup de données étaient manquantes, principalement sur le suivi à 4 semaines (39% de données manquantes). Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'évolution du RANKIN dans ces conditions.

L'évaluation de l'efficacité sur les éléments présents dans le dossier est aussi source d'incertitude. Nous avons, dans la majorité des cas, pris en compte les conclusions cliniques faites par les praticiens suivant l'enfant. Lorsque des critères plus objectifs étaient disponibles, comme le nombre de crises dans l'épilepsie, nous les avons utilisés.

Les immunoglobulines sont des traitements de pathologies graves, parfois résistantes aux précédents traitements. Il n'est pas rare que les praticiens réalisent plusieurs actions thérapeutiques en même temps, biaisant l'interprétation de l'évolution de la pathologie. C'est le cas, par exemple, dans la narcolepsie avec le Modafinil, et dans l'épilepsie, où les traitements antiépileptiques ont été modifiés simultanément à l'administration des immunoglobulines. Dans ce dernier exemple, la modification des traitements peut être à l'origine d'une amélioration mais aussi d'un déséquilibre de l'épilepsie et donc d'un biais en excès ou en défaut.

### **c) Perspectives**

Nous avons vu que de nombreuses pathologies sont concernées en neuropédiatrie par la prescription d'immunoglobulines intraveineuses à visé immunomodulatrice. Certaines sont clairement recommandées mais pour les autres la physiopathologie et l'utilisation des IgIV

est encore discutée. La majorité des pathologies que nous avons étudiées sont graves, nécessitant parfois un passage en réanimation, et pourvoyeuses de handicap. Cette réalité incite les médecins à une escalade thérapeutique, et ce d'autant plus quand le traitement proposé présente peu d'effets indésirables. Il semble qu'en dehors des recommandations de niveau 1, l'utilisation des immunoglobulines ne soit efficace que dans 1 cas sur 2. Etant donné le coût de ce traitement et les problèmes actuels de financement de la santé, nous pensons qu'il serait intéressant d'évaluer les prises en charge ne correspondant pas à des recommandations de niveau 1, de façon prospective et en s'astreignant à une réévaluation systématique à 4 semaines. Le faible nombre de patients recevant des immunoglobulines à visée immunomodulatrice en neuropédiatrie hors recommandations de niveau 1 rend raisonnable la mise en place de ce suivi. Une étude dans l'épilepsie avec évaluation précise du type d'épilepsie, recueil régulier du nombre de crises et réévaluation cognitive pourrait y être intégrée.

Cela permettrait aussi l'évaluation des IgIV dans certaines pathologies sévères de diagnostic étiologique difficile lors de la phase aiguë. C'est le cas par exemple des myélites post infectieuses et des encéphalites post infectieuses (y compris les ADEM), qui ne font pas partie des recommandations de niveau 1. Les immunoglobulines semblent efficaces dans notre cohorte sur ces pathologies. Il existe peu de données de littérature sur les myélites post infectieuses. Dans une étude australienne de 2015, 28% des encéphalites pédiatriques restaient sans diagnostic (46). Comme suggéré par les auteurs, il est très probable que la cause soit auto-immune ou post infectieuse (donc inflammatoire) mais que les connaissances médicales actuelles ne nous permettent pas de le définir. Les données de la littérature sont en faveur de l'efficacité des immunoglobulines dans les encéphalites auto-immunes mais aussi dans certaines formes d'encéphalites aiguës compliquées (47). Le suivi

réalisé dans l'étude australienne de 2015 confirme la forte prévalence de séquelles cognitives graves de ces pathologies. Les auteurs rappellent l'intérêt d'une prise en charge thérapeutique précoce pour améliorer le pronostic. Cependant, lorsque le diagnostic est trop imprécis, les IgIV ne semblent pas efficaces dans notre étude. Des travaux seraient nécessaires pour trouver des facteurs prédictifs d'efficacité des IgIV dans ces pathologies. Cela permettrait de définir des spectres diagnostics à inclure dans les futures révisions des recommandations afin d'accélérer les prises en charge et de minimiser leur utilisation dans les autres situations.

Les recommandations ANSM 2013 ont été élaborées en situation de tension forte sur les approvisionnements et donne un ordre de priorité pour l'utilisation des immunoglobulines. Dans une lettre à l'éditeur, Jordan S. Orange propose un algorithme de priorisation basé sur la sévérité de la maladie (Risque vital immédiat – Risque vital – Risque de séquelles physiques – autres) et sur l'existence et l'efficacité d'autres options thérapeutiques (48). Les futures recommandations pourraient contenir ce type d'évaluation. Cela permettrait de diminuer l'utilisation des immunoglobulines dans les maladies les moins sévères afin de privilégier les pathologies plus graves, parfois sans diagnostic étiologique, avec peu d'options thérapeutiques et nécessitant une prise en charge rapide.

## **V. CONCLUSION**

Les immunoglobulines sont des traitements immunomodulateurs efficaces dans certaines indications et constituent une alternative thérapeutique intéressante étant donné leur faible taux d'effets secondaires. Elles sont employées dans environ la moitié des cas en adéquation avec les recommandations. Dans 38% des cas cela correspond aux recommandations claires de niveau 1 émises par les sociétés savantes françaises. D'après nos résultats, c'est dans ces cas-là que les IgIV sont le plus efficaces. Leur coût élevé et les difficultés d'approvisionnement nous obligent à réévaluer régulièrement nos pratiques. Il serait intéressant de réaliser une étude prospective sur l'utilisation des immunoglobulines en neuropédiatrie en dehors des recommandations de niveau 1 et de prioriser les recommandations en fonction de la gravité des pathologies et de l'existence d'autres options thérapeutiques efficaces.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Kaufmann SHE. Remembering Emil von Behring: from Tetanus Treatment to Antibody Cooperation with Phagocytes. *mBio*. 28 2017;8(1).
2. Živković S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic disorders. *Acta Neurol Scand*. 1 févr 2016;133(2):84 - 96.
3. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of Intravenous Immune Globulin Therapy in Antibody-Mediated Autoimmune Diseases. *N Engl J Med*. 21 janv 1999;340(3):227 - 8.
4. Leach JL, Sedmak DD, Osborne JM, Rahill B, Lairmore MD, Anderson CL. Isolation from human placenta of the IgG transporter, FcRn, and localization to the syncytiotrophoblast: implications for maternal-fetal antibody transport. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 oct 1996;157(8):3317 - 22.
5. Toubi E, Kessel A, Shoenfeld Y. High-Dose Intravenous Immunoglobulins: An Option in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Immunol*. 1 avr 2005;66(4):395 - 402.
6. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest*. nov 1994;94(5):1729 - 35.
7. Kamolvarin N, Hemachudha T, Ongpipattanakul B, Phanuphak P, Viddayakorn P, Sueblinvong T. Plasma C3c changes in myasthenia gravis patients receiving high-dose intravenous immunoglobulin during crisis. *Acta Neurol Scand*. oct 1989;80(4):324 - 6.
8. Dalakas MC. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med*. 1 mai 1997;126(9):721 - 30.
9. Sharief MK, Ingram DA, Swash M, Thompson EJ. I.v. immunoglobulin reduces circulating proinflammatory cytokines in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 10 juin 1999;52(9):1833 - 8.
10. Shimozato T, Iwata M, Tamura N. Suppression of tumor necrosis factor alpha production by a human immunoglobulin preparation for intravenous use. *Infect Immun*. mai 1990;58(5):1384 - 90.
11. Miller DJ, Rodriguez M. A monoclonal autoantibody that promotes central nervous system remyelination in a model of multiple sclerosis is a natural autoantibody encoded by germline immunoglobulin genes. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 mars 1995;154(5):2460 - 9.
12. Warrington AE, Asakura K, Bieber AJ, Ciric B, Van Keulen V, Kaveri SV, et al. Human monoclonal antibodies reactive to oligodendrocytes promote remyelination in a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 6 juin 2000;97(12):6820 - 5.

13. Kuhlmann T, Wendling U, Nolte C, Zipp F, Maruschak B, Stadelmann C, et al. Differential regulation of myelin phagocytosis by macrophages/microglia, involvement of target myelin, Fc receptors and activation by intravenous immunoglobulins. *J Neurosci Res*. 15 janv 2002;67(2):185- 90.
14. Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. juin 2002;51(6):673- 80.
15. Rossi F, Kazatchkine MD. Antiidiotypes against autoantibodies in pooled normal human polyspecific Ig. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 déc 1989;143(12):4104- 9.
16. Rossi F, Sultan Y, Kazatchkine MD. Anti-idiotypes against autoantibodies and alloantibodies to VIII:C (anti-haemophilic factor) are present in therapeutic polyspecific normal immunoglobulins. *Clin Exp Immunol*. nov 1988;74(2):311- 6.
17. Maddur MS, Rabin M, Hegde P, Bolgert F, Guy M, Vallat J-M, et al. Intravenous immunoglobulin exerts reciprocal regulation of Th1/Th17 cells and regulatory T cells in Guillain-Barré syndrome patients. *Immunol Res*. déc 2014;60(2- 3):320- 9.
18. Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazatchkine MD, Ruberti G, et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 oct 1998;161(7):3781- 90.
19. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 16 oct 1998;282(5388):490- 3.
20. Vassilev TL, Kazatchkine MD, Duong Van Huyen JP, Mekrache M, Bonnin E, Mani JC, et al. Inhibition of cell adhesion by antibodies to Arg-Gly-Asp (RGD) in normal immunoglobulin for therapeutic use (intravenous immunoglobulin, IVIg). *Blood*. 1 juin 1999;93(11):3624- 31.
21. Spahn JD, Leung DY, Chan MT, Szeffler SJ, Gelfand EW. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol*. mars 1999;103(3 Pt 1):421- 6.
22. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science*. 4 août 2006;313(5787):670- 3.
23. Scallon BJ, Tam SH, McCarthy SG, Cai AN, Raju TS. Higher levels of sialylated Fc glycans in immunoglobulin G molecules can adversely impact functionality. *Mol Immunol*. 1 mars 2007;44(7):1524- 34.
24. Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC, IVIG in Neurology Study Group. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. *Dev Med Child Neurol*. 1 nov 2016;58(11):1180- 92.



25. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol.* sept 2008;15(9):893 - 908.
26. Orlikowski D, Sharshar T. Polyradiculonévrite aiguë : le syndrome de Guillain-Barré, diagnostic et traitements. *Médecine Thérapeutique.* 1 avr 2011;17(1):3 - 10.
27. Fisher M. An Unusual Variant of Acute Idiopathic Polyneuritis (Syndrome of Ophthalmoplegia, Ataxia and Areflexia). *N Engl J Med.* 12 juill 1956;255(2):57 - 65.
28. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* oct 2013;57(8):1114 - 28.
29. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* juin 2010;51(6):1069 - 77.
30. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler J.* 1 sept 2013;19(10):1261 - 7.
31. Ahmed I, Thorpy M. Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Clin Chest Med.* juin 2010;31(2):371 - 81.
32. Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics.* oct 2012;9(4):687 - 701.
33. pnds\_-\_myasthenie\_autoimmune.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds\\_-\\_myasthenie\\_autoimmune.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf)
34. Wiles C, Brown P, Chapel H, Guerrini R, Hughes R, Martin T, et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2002;72(4):440 - 8.
35. Berro LF, Tufik SB, Tufik S. A journey through narcolepsy diagnosis: From ICSD 1 to ICSD 3. *Sleep Sci.* mars 2014;7(1):3 - 4.
36. Lecendreux M, Berthier J, Corny J, Bourdon O, Dossier C, Delclaux C. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Pediatric Narcolepsy: A Nonrandomized, Open-Label, Controlled, Longitudinal Observational Study. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 mars 2017;13(3):441 - 53.
37. Knudsen S, Mikkelsen JD, Bang B, Gammeltoft S, Jennum PJ. Intravenous immunoglobulin treatment and screening for hypocretin neuron-specific

- autoantibodies in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy. *Neuropediatrics*. oct 2010;41(5):217- 22.
38. Seong MJ, Hong SB. Autoimmunity and Immunotherapy in Narcolepsy. *Sleep Med Res*. 30 juin 2017;8(1):1- 7.
  39. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 juill 2012;(7):CD002063.
  40. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 3 avr 2007;68(14):1144- 6.
  41. Billiau AD, Witters P, Ceulemans B, Kasran A, Wouters C, Lagae L. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile. *Epilepsia*. sept 2007;48(9):1739- 49.
  42. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. nov 2005;46(11):1724- 43.
  43. Bajetto A, Bonavia R, Barbero S, Florio T, Schettini G. Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Front Neuroendocrinol*. juill 2001;22(3):147- 84.
  44. Golumbek P. Pharmacologic agents for pediatric neuroimmune disorders. *Semin Pediatr Neurol*. déc 2010;17(4):245- 53.
  45. Bamrungsawad N, Chaiyakunapruk N, Upakdee N, Pratoomsot C, Sruamsiri R, Dilokthornsakul P. Cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of steroid-refractory dermatomyositis in Thailand. *Pharmacoeconomics*. mai 2015;33(5):521- 31.
  46. Pillai SC, Hacoheh Y, Tantsis E, Prelog K, Merheb V, Kesson A, et al. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: clinical features and long-term outcome. *Pediatrics*. avr 2015;135(4):e974-984.
  47. Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol*. 1 févr 2017;59(2):136- 44.
  48. Orange JS, Ochs HD, Cunningham-Rundles C. Prioritization of Evidence-Based Indications for Intravenous Immunoglobulin. *J Clin Immunol*. août 2013;33(6):1033- 6.

## Annexe 1 : Recommandations ANSM 2013 (ansm.snaté.fr)



Direction des Thérapies innovantes, des produits  
issus du corps humain et des vaccins  
Equipe produits Vaccins et MDS  
Dossier suivi par Camille Guerin  
E-mail [camille.guerin@ansm.sante.fr](mailto:camille.guerin@ansm.sante.fr)



Ministère des affaires sociales et de la santé  
Direction générale de la Santé  
Sous-direction Politique des pratiques et des produits de  
santé  
Bureau Bioéthique, éléments et produits du corps humain  
Lise Alter  
E-mail [Lise.ALTER-LECOMPAGNON@sante.gouv.fr](mailto:Lise.ALTER-LECOMPAGNON@sante.gouv.fr)

### **Actualisation de la proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français**

Le marché français des immunoglobulines s'est vu largement modifié ces derniers mois au vu de l'arrêt de commercialisation d'une immunoglobuline administrée par voie intraveineuse, Sandoglobuline® (effectif depuis la fin de l'année 2012), et de l'arrêt de commercialisation de deux immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée, Vivaglobin® (effectif depuis la fin de l'année 2012) et Subcuvia® (effectif depuis octobre 2012).

Pour rappel, à ce jour, six spécialités d'immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) sont commercialisées en France : Kiovig® et Gammagard® (Laboratoires Baxter), Privigen® (Laboratoires CSL Behring), Tégéline® et Clairyg® (Laboratoires LFB-Biomédicaments) et Octagam® (Laboratoires Octapharma France).

Sur la base des informations recueillies dans le cadre du suivi national des approvisionnements pour le marché français en IgIV (effectué depuis 2003 par l'Afssaps/ANSM), réalisé de façon mensuelle, des situations de tensions ponctuelles sur les approvisionnements pour le marché français ont été observées, sans aller toutefois jusqu'à une situation de pénurie.

Néanmoins, par mesure de précaution, il apparaît indispensable de rappeler les usages prioritaires des IgIV, qu'il conviendrait de respecter afin de garantir aux patients un accès pérenne et maîtrisé aux traitements par IgIV.

## Proposition de Hiérarchisation des indications des IgIV reconnues dans l'AMM<sup>1</sup> et hors AMM<sup>2</sup>

### 1) Indications prioritaires

- **Situations de l'AMM**
  - Déficiences immunitaires primitives avec défaut de production d'anticorps
  - Maladie de Kawasaki
  - Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral
  - Syndrome de Guillain Barré de l'enfant<sup>3</sup>
- **Situations hors-AMM**
  - Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B 19 chez les patients immunodéprimés (Projet de Recommandation Temporaire d'Utilisation **en cours**)
  - Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammapathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF (août 2011), avec syndrome hémorragique
  - Prophylaxie des sujets à risque suivants, après exposition à un cas confirmé de rougeole : femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole, sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole, enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédent de rougeole et n'a pas été vaccinée (dans le doute une sérologie maternelle IgG peut être demandée en urgence), enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 h après contact quel que soit le statut vaccinal de la mère ou ses antécédents de rougeole (août 2011)

### 2) Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques

- **Situations de l'AMM**
  - Myélome et leucémie lymphoïde chronique avec défaut de production d'anticorps secondaire, associés à des infections à répétition
  - Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH
  - Neuropathies motrices multifocales<sup>3</sup>
  - Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques<sup>3</sup>
  - Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte
  - Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte
  - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps, associée à une infection
- **Situations hors-AMM**
  - Myasthénie aiguë dans les phases de poussées (août 2011<sup>4</sup>)

<sup>1</sup> disponible dans la circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSaPS/2008/92 du 14/03/2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines humaines normales et à la gestion des situations de tension

<sup>2</sup> Situations hors AMM faisant l'objet actuellement d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) et qui seront réévaluées en vue de l'élaboration éventuelle de futures Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) introduites par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, via l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

<sup>3</sup> Attention : toutes les spécialités n'ont pas obtenu d'AMM dans cette indication

<sup>4</sup> Les dates entre parenthèse correspondent aux dates de réactualisation des PTT

- Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlés par les anti-épileptiques (août 2011)
- Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs (août 2011).
- Dermatomyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence mettant en jeu le pronostic vital : corticothérapie à haute dose avec rechute aiguë) (août 2011)
- Polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence dans les formes graves ou sévères mettant en jeu le pronostic vital). (août 2011)
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse (août 2011)
- Myosites à inclusion avec dysphagie grave ((août 2011)
- Prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale chez des patients immunisés ou l'ayant été, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (septembre 2011)
- Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale pour les patients ne pouvant être inclus dans un PHRC en cours dans cette situation, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (septembre 2011)
- Syndrome de Miller-Fisher (août 2011).

### **3) Indications non prioritaires pouvant attendre la fin d'une pénurie, le cas échéant**

- **Situations de l'AMM**

- Rétinopathie de Birdshot

- **Situations hors-AMM**

- Pemphigus en 3<sup>ème</sup> intention après un traitement bien conduit en 1<sup>ère</sup> intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab (août 2011)
- Désimmunisation des patients en attente de greffe rénale sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL. (septembre 2011)
- Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques, sous réserve de l'avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires (août 2011).
- Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF (août 2011), sans syndrome hémorragique
- Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire ne répondant à l'association bien conduite de corticoïdes et immunosuppresseurs (3 à 6 mois d'immunosuppresseurs) ou en cas d'intolérance à ces traitements (août 2011).

Il est important de rappeler que les prescriptions pour les situations hors-AMM non listées dans cette hiérarchisation, pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas de statuer sur le rapport bénéfice/risque, doivent rester exceptionnelles et être justifiées dans le dossier médical du patient.

Par ailleurs, l'ANSM rappelle que certaines situations hors-AMM apparaissent **non acceptables** en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable :

- Neutropénie auto-immune (août 2011)
- Prévention des infections chez le grand prématuré (août 2011)
- Syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire à une infection à EBV, SAM dans le cadre d'un lupus en poussées (hors-infection), SAM associé à un cancer notamment un lymphome (août 2011).
- Échecs récidivants de FIV avec ou sans anticorps anti-phospholipides (août 2011).
- SEP secondairement progressive (août 2011)

Il est également important de souligner que deux spécialités d'immunoglobulines humaines sous-cutanées sont disponibles sur le territoire national français : Gammanorm® (laboratoires Octapharma), et Hizentra® (Laboratoires CSL Behring). Pour rappel, les indications reconnues dans l'AMM sont les suivantes :

Traitement de substitution de l'adulte et de l'enfant, atteint de déficit immunitaire primitif (DIP) tel que :

- agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie,
- déficit immunitaire commun variable,
- déficit immunitaire combiné sévère,
- déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes.

Traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère secondaire et infections récurrentes.


En espérant que ces documents puissent vous aider dans votre pratique quotidienne,

Le Directeur général

  
Dominique MARANINCHI

Le Directeur général de la Santé

Jean-Yves Grall

  
**Le Chef de Service  
Secrétaire Général**

**Christian POIRET**

## Annexe 2 : Recommandations VIDAL 2017

Groupe I (selon le CEDIT) : « indications reconnues, AMM et/ou scientifiquement validées, sur la base d'essais thérapeutiques prospectifs randomisés, ou d'études non contrôlées dans des pathologies très rares » :

- Infections aiguës sévères ou chroniques à parvovirus B19, chez un patient atteint d'immunodéficience acquise ou constitutionnelle.
- Dermatomyosite corticorésistante.
- Erythroblastopénie auto-immune.
- Infection de l'enfant par le VIH associées à des infections à répétition.
- Maladie de Kawasaki.
- Myasthénie aiguë.
- Neutropénies auto-immunes.
- Polyneuropathie chronique idiopathique, notamment le syndrome de Lewis et Sumner.
- Purpura thrombopénique immunologique (PTI) de l'enfant et de l'adulte.
- Rétinohoréïdopathie de Birdshot.
- Syndrome d'anticoagulation acquise par auto-anticorps.
- Syndrome de Guillain Barré de l'adulte et de l'enfant (RCP).
- Neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction permanent (NMMBC).
- Syndrome de l'homme raide (Stiff Man Syndrome).
- Purpura thrombopénique immunologique associé à l'infection par le VIH.

Groupe II (selon le CEDIT) : « indications pertinentes, en cours d'évaluation, regroupant des pathologies pour lesquelles un certain nombre d'études, le plus souvent non contrôlées, sont disponibles »

- Substitution aux immunoglobulines spécifiques anti-varicelle-zona.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- Avortements précoces récidivants.
- Formes résistantes de l'épilepsie de l'enfant.
- Maladie de Still de l'adulte.
- Myosites à inclusion avec atteinte œsophagienne.
- Polymyosites corticorésistantes.
- Prévention des infections chez le grand prématuré.
- Prophylaxie du rejet de greffe de rein chez des patients immunisés ou l'ayant été.
- Syndrome d'activation macrophagique secondaire à une pathologie infectieuse.
- Syndrome des antiphospholipides, en l'absence d'efficacité des anticoagulants.
- Vascularites systémiques ANCA-positives.
- Pemphigus corticorésistant ou après échec des immunosuppresseurs.
- Encéphalites auto-immunes, dont encéphalite de Rasmussen.
- Maladie démyélinisante du SNC hors SEP et syndrome de Devic.
- Rejet aigu rénal.
- Choc toxique à streptocoques.

Groupe III (selon le CEDIT) : « indications non reconnues » Il s'agit d'indications ne devant pas conduire à la prescription des IgPv. Elles ne sont pas listées ici.

## Annexe 3 : Recommandations EFNS

### Recommandations de niveau A :

- Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique
- Neuropathie motrice multifocale
- Poussée aiguë de myasthénie auto-immune
- Syndrome de l'homme raide ne répondant pas complètement aux traitements symptomatiques

### Recommandations de niveau B :

- Neuropathie démyélinisante des gammopathies monoclonales
- Dermatomyosite corticorésistante
- Traitement de seconde ligne pour les formes rémittentes récurrentes de sclérose en plaque

### Recommandations de niveau C :

- Polymyosite
- Syndrome de Guillain Barré de l'enfant

### Recommandations de bonne pratique :

- Syndrome paranéoplasique type Lambert-Eaton
- Traitement de seconde intention de l'ADEM
- Encéphalite de Rasmussen ne répondant pas aux autres traitements et épilepsies pharmacorésistantes



## Annexe 4 : Tableau récapitulatif des indications/recommandations

	Nombre de patients concernés par cette indication dans notre étude	ANSM 2013	VIDAL 2017	EFNS
Syndrome de Guillain Barré	16	X	X Groupe 1	X Niveau C
Neuropathies motrices multifocales		X	X Groupe 1	X Niveau A
Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques	1	X	X Groupe 1	X Niveau A
Myasthénie aiguë en poussée	1	X	X Groupe 1	X Niveau A
Syndrome de l'homme raide réfractaire aux antiépileptiques		X	X Groupe 1	X Niveau A
Dermatomyosite corticorésistante		X	X Groupe 1	X Niveau B
Polymyosite corticorésistante		X	X Groupe 2	X Niveau C
Myosite à inclusion avec dysphagie grave		X	X Groupe 2	
Syndrome de Miller Fisher	3	X		
Syndrome de Lambert Eaton formes auto-immunes		X		
Syndrome paranéoplasique type Lambert-Eaton				X Bonnes pratiques
Epilepsie pharmaco résistante	6		X Groupe 2	X Bonnes pratiques
Encéphalite auto-immune dont Rasmussen	2		X Groupe 2	X Bonnes pratiques
ADEM ou maladie démyélinisante du SNC (traitement de seconde intention)	2		X Groupe 2	X Bonnes pratiques
Neuropathie démyélinisante des gammopathies monoclonales				X Niveau B
SEP rémittente récurrente (traitement de seconde ligne)				X Niveau B
Encéphalites non classées	6			
Myélite	3			
Narcolepsie	3			
Polyradiculonévrite non Guillain Barré	2			
Encéphalite post-infectieuse	2			
Affection neuromusculaire indéterminée	1			

## Annexe 5 : Données principales des 48 patients

	Sexe	Année	Age (année)	Service	SNC / SNP	Diagnostic initial	Respect des recommandations EFNS	Respect des recommandations ANSM	Respect des recommandations VIDAL	Diagnostic final (si différent)	Efficace
1	M	2017	11	Neuropédiatrie	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		NON
2	M	2016	6	Neuropédiatrie	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		OUI
3	M	2012	4	Neuropédiatrie	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI	Maladie métabolique	OUI
4	F	2012	3	Neuropédiatrie	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		NON
5	F	2012	1	Neuropédiatrie	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		OUI
6	M	2015	14	Neuropédiatrie	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		OUI
7	F	2015	15	Neuropédiatrie	SNC	SGB	OUI	OUI	OUI	Myéloradiculite de Lyme	OUI
8	M	2015	9	Neuropédiatrie	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		OUI
9	M	2014	11	Neuropédiatrie	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		OUI
10	M	2014	9	Neuropédiatrie	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		OUI
11	M	2013	13	Neuropédiatrie	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		OUI
12	M	2012	9	Neuropédiatrie	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		OUI
13	F	2012	9	Réanimation	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI	Compression médullaire	NON
14	F	2016	7	Réanimation	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		OUI
15	F	2015	7	Réanimation	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		NON
16	F	2015	9	Réanimation	SNP	SGB	OUI	OUI	OUI		OUI
17	F	2012	9	Neuropédiatrie	SNP	Miller Fischer	NON	OUI	NON		OUI
18	M	2016	4	Réanimation	SNP	Miller Fischer	NON	OUI	NON		OUI
19	F	2013	11	Neuropédiatrie	SNP	Miller Fischer	NON	OUI	NON		OUI
20	F	2014	11	Neuropédiatrie	SNP	Polyradiculonévrite non SGB	NON	NON	NON		OUI
21	F	2013	4	Neuropédiatrie	SNP	Polyradiculonévrite non SGB	NON	NON	NON	Ataxie congénitale aggravée par une virose	OUI
22	F	2017	3	Neuropédiatrie	SNP	Polyneuropathie chronique demyelinisante	OUI	OUI	OUI		OUI
23	F	2015	14	Neuropédiatrie	SNC	Encéphalite auto-immune	NON	NON	OUI		NON
24	M	2015	7	Réanimation	SNC	Encéphalite auto-immune	NON	NON	OUI		OUI
25	F	2014	8	Réanimation	SNC	Encéphalite post infectieuse	NON	NON	NON	Maladie métabolique	NON

	Sexe	Année	Age (année)	Service	SNC / SNP	Diagnostic initial	Respect recommandations EFNS	Respect des recommandations ANSM	Respect des recommandations VIDAL	Diagnostic final (si différent)	Efficace
26	F	2016	3	Neuropédiatrie	SNC	Encéphalite post infectieuse	NON	NON	NON		OUI
27	M	2017	5	Neuropédiatrie	SNC	ADEM	OUI	NON	OUI		OUI
28	F	2012	2	Réanimation	SNC	ADEM	OUI	NON	OUI		OUI
29	F	2016	14	Neuropédiatrie	SNC	Encéphalite non classée	NON	NON	NON	Troubles thymiques	NON
30	F	2016	16	Neuropédiatrie	SNC	Encéphalite non classée	NON	NON	NON	Thrombose veineuse ou phénomène inflammatoire	OUI
31	M	2014	9	Neuropédiatrie	SNC	Encéphalite non classée	NON	NON	NON		NON
32	M	2015	4	Neuropédiatrie	SNC	Encéphalite non classée	NON	NON	NON	Maladie métabolique	NON
33	M	2012	3	Réanimation	SNP	Encéphalite non classée	NON	NON	NON	Myélite post infectieuse	NON
34	M	2015	9	Neuropédiatrie	SNC	Encéphalite non classée	NON	NON	NON	Encéphalite auto-immune	NON
35	F	2016	5	Neuropédiatrie	SNC	Myélite post infectieuse	NON	NON	NON		OUI
36	F	2017	4	Neuropédiatrie	SNC	Myélite post infectieuse	NON	NON	NON		OUI
37	M	2016	5	Réanimation	SNC	Myélite post infectieuse	NON	NON	NON		OUI
38	M	2016	2	Réanimation	SNP	Affection neuro-musculaire indéterminée	NON	NON	NON	Dermatomyosite	NON
39	M	2016	12	Neuropédiatrie	SNC	Epilepsie pharmacorésistante	OUI	NON	OUI		OUI
40	F	2015	1	Neuropédiatrie	SNC	Epilepsie pharmacorésistante	OUI	NON	OUI		NON
41	F	2015	16	Neuropédiatrie	SNC	Epilepsie pharmacorésistante	OUI	NON	OUI		NON
42	M	2012	4	Neuropédiatrie	SNC	Epilepsie pharmacorésistante	OUI	NON	OUI		NON
43	F	2013	12	Neuropédiatrie	SNC	Epilepsie pharmacorésistante	OUI	NON	OUI		NON
44	F	2012	19	Neuropédiatrie	SNC	Epilepsie pharmacorésistante	OUI	NON	OUI		NON
45	M	2014	7	Neuropédiatrie	SNC	Narcolepsie	NON	NON	NON		OUI
46	F	2013	8	Neuropédiatrie	SNC	Narcolepsie	NON	NON	NON		OUI
47	F	2013	13	Neuropédiatrie	SNC	Narcolepsie	NON	NON	NON		NON
48	F	2012	15	Neuropédiatrie	SNP	Myasthénie auto-immune	OUI	OUI	OUI		OUI

**AUTEUR : Nom : FALLOT**

**Prénom : Camille**

Date de Soutenance : 09/04/2018

**Titre de la Thèse** : Etat des lieux de l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses polyvalentes en neuropédiatrie. Suivi des recommandations

**Cadre de classement** : Pédiatrie

**DES + spécialité** : Pédiatrie – Neuropédiatrie

**Mots-clés** : Immunoglobulines, Neuropédiatrie, recommandations

**Résumé :**

Introduction : Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) sont utilisées de plus en plus fréquemment en immunomodulation, notamment en neuropédiatrie. Elles ont l'intérêt d'avoir peu d'effets indésirables mais sont onéreuses et posent des problèmes d'approvisionnement. Des recommandations françaises pour guider leur utilisation sont disponibles dans le VIDAL, où elles sont classées en 3 niveaux de recommandation, et sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Nous avons souhaité faire un état des lieux de l'utilisation des IgIV pour des pathologies neuropédiatriques. Matériel et Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 5 ans au CHRU de Lille dans les services de neuropédiatrie et de réanimation pédiatrique. Nous avons inclus tous les patients ayant reçu des IgIV à visée immunomodulatrice pour une pathologie neurologique. Notre critère d'évaluation principal était le respect des recommandations. L'efficacité du traitement était un critère secondaire. Résultats : Nous avons recensé 48 patients. L'indication des IgIV respectait les recommandations du VIDAL 2017 dans 58% des cas et de l'ANSM dans 44% des cas. Le taux global d'efficacité était de 63%. Lorsque les recommandations de l'ANSM étaient respectées, le taux d'efficacité était de 81%. Lorsqu'elles n'étaient pas respectées, le taux d'efficacité n'était que de 48% ( $p=0.020$ ). Cependant, dans certaines pathologies graves qui ne font pas partie des recommandations ANSM, les IgIV semblaient être efficaces dans notre étude. C'est le cas des encéphalomyélites aiguës disséminées et des encéphalites post infectieuses : les IgIV étaient efficaces chez les 3 patients concernés. Les épilepsies pharmacorésistantes font partie des recommandations VIDAL de niveau 2. Le taux d'efficacité pour cette pathologie, évalué sur le nombre de crises, n'est que de 33% dans notre étude. Conclusion : La moitié des indications dans notre étude rétrospective est hors recommandations françaises de traitement par IgIV en neuropédiatrie. Le respect des recommandations de niveau 1 est corrélé dans notre étude à une meilleure efficacité. Une étude prospective avec suivi systématique des patients dont l'indication ne correspond pas aux recommandations de niveau 1 du VIDAL serait nécessaire pour préciser ces résultats, avec notamment des évaluations psychométriques chez les patients épileptiques et dans les spectres diagnostics moins précis, comme les encéphalites.

**Président du jury : Pr Stéphane LETEURTRE**

**Assesseurs :**

**Pr Sylvie NGUYEN**

**Pr François DUBOS**

**Dr Jean-Christophe CUVELLIER**