



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Épidémiologie des immunoadsorptions en France en pédiatrie

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mars 2020 à 18 heures
au Pôle Recherche
Par Priscillia VIOLIER FOURMOY

JURY

Président :

Madame le Professeur Myriam LABALETTE

Assesseurs :

Madame le Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Monsieur le Docteur Arnaud LIONET

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Annie LAHOUCHE

AVERTISSEMENT

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

TABLE DES MATIERES

Liste des Abréviations.....	1
Préambule	3
Résumé	4
Abstract.....	5
Introduction	7
Materials and Methods	11
Results	15
Discussion	25
Conclusion	29
Bibliographie	31
Appendix 1 : Circuit of immunoadsorption	32
Appendix 2 : Flowcharts of main indications.....	33
Appendix 3 : Flowcharts of main indications.....	34
Appendix 4 : Flowcharts of main indications.....	35

LISTE DES ABREVIATIONS

- IA : Immunoabsorptions
- EP : Echanges plasmatiques
- EBM : Evidence Based Medicine
- Ig : Immunoglobulines
- Ac : Anticorps
- Anti DNA : anti ADN natifs
- CEC : Circulation extra-corporelle
- MMF : Mycophénolate mofétil
- HLA : Human Leukocyte Antigen
- IQR : Intervalle interquartile
- BSEP : Bile Salt Export Pump
- DSA : Donor specific antibodies
- NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
- IgIV : Immunoglobulines intra-veineuses
- IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- M.D : Missing data

PREAMBULE

Cette thèse est rédigée au format article, en vue d'une publication dans la revue « *Pediatric Nephrology* ». Elle respecte les recommandations aux auteurs de cette dernière.

Conformément aux exigences de la faculté concernant les thèses, l'introduction, la discussion et la conclusion ont été traduites en français.

RESUME

Introduction : L'immunoabsorption (IA) est une technique extracorporelle indiquée dans l'épuration des substances plasmatiques immunes. Les indications sont multiples dans divers domaines de pédiatrie. Ce travail est motivé par l'émergence récente de l'IA et d'une Evidence Based Medicine (EBM) limitée. L'objectif de l'étude est de décrire les pratiques de l'IA en France en pédiatrie.

Matériels et méthodes : Cette étude est rétrospective, observationnelle, descriptive et multicentrique, incluant 10 centres hospitaliers français. Les critères d'inclusion sont tous les patients suivis dans des services de pédiatrie et ayant bénéficié de séances d'IA du 1er février 2011 au 31 octobre 2018. Cette étude rapporte les indications, le type de service et le spécialiste pratiquant l'IA, l'âge à l'initiation, le nombre de séances, la substitution en immunoglobulines et la survenue d'événements indésirables. Le traitement est défini comme efficace, en échec ou en dépendance.

Résultats : Dans notre étude, 82 patients étaient inclus. Concernant les indications, 53,7% étaient néphrologiques, 42,7% neurologiques et 3,7% autres. Pour 68 patients (82,9 %), les IA étaient introduites en deuxième ligne de traitement. Pour 80 patients (97,6 %), la substitution en immunoglobulines IV était systématique. Les causes d'arrêt des IA étaient l'efficacité pour 47 patients (57,3 %), l'échec pour 27 patients (32,9 %) et la survenue d'un événement indésirable pour 1 patient (1,2 %). Sept patients étaient dépendants de la technique (8,6 %). Un patient est décédé. Trois événements indésirables graves ont été signalés. Vingt-huit patients (59,6%) n'ont pas rechuté après les séances d'IA.

Conclusion : L'IA est une technique en plein essor en néphrologie et neurologie pédiatrique. Cette étude met en évidence la nécessité de protocoles et de scores nationaux pour homogénéiser les pratiques en matière d'IA, mais aussi l'intérêt d'études de cohortes prospectives et multicentriques.

ABSTRACT

Introduction : Immunoabsorption (IA) is an extracorporeal technique indicated for the purification of immune plasma substances. The indications are multiple in pediatrics. This work is motivated by the recent emergence of IA and a limited EBM. The objective is to describe practices of IA in pediatrics in France.

Materials and Methods : This study was retrospective, observational, descriptive and multicentric, including 10 french hospitals. Patients were followed in pediatric services, receiving IA sessions from February 1, 2011 to October 31, 2018. This study reports on indications, services and physicians practicing IA, age at initiation, number of sessions, immunoglobulin substitution and occurrence of adverse events. Treatment was defined as effective, failure or dependent.

Results : 82 patients were included. Regarding indications, 53.7% were nephrological, 42.7% neurological and 3.7% other. For 68 patients (82.9%), IA were introduced as a second line of treatment. For 80 patients (97.6%), IV immunoglobulin substitution was systematic. The causes of discontinuation of IA were effective for 47 patients (57.3%), failure for 27 patients (32.9%), and the occurrence of an adverse event for 1 patient (1.2%). Seven were dependent on the technique (8.6%). One died. Three serious adverse events were reported. Twenty-eight (59.6%) did not relapse after IA sessions.

Conclusion : IA is a technique in full expansion in nephrology as well as in pediatric neurology. This study highlights the need for national protocols and scores to homogenize IA practices, but also the interest of prospective and multicenter cohort studies.

INTRODUCTION

L'immunoabsorption (IA) est une technique extracorporelle permettant une épuration de substances plasmatiques immunes. Son émergence en France date des années 1980 et depuis le début des années 1990 en pédiatrie. Elle est utilisée en substitution après échec des échanges plasmatiques (EP) ou d'autres thérapeutiques.

Les IA sont une option thérapeutique dans les maladies sous tendues par un mécanisme d'auto-immunité ou à médiation humorale, principalement par des auto-anticorps de la classe des IgG.

Les indications sont multiples dans des domaines divers en néphrologie pédiatrique, neurologie pédiatrique, transplantation d'organes, allergies alimentaires^{1 2} ou cutanées.

L'IA comporte deux étapes : la séparation du plasma (ou plasmaphérèse) puis le passage du plasma sur des colonnes fixant les substances immunes (ou adsorption). Le plasma est épuré de ses substances immunes spécifiquement fixées sur des colonnes (annexe 1). Le plasma épuré est ré-administré au patient.

La fixation des IgG sur les colonnes est permise par différentes molécules : la protéine A ayant une affinité pour les IgG et les complexes immuns (Fresenius Immunosorba) ; le complexe Ig anti-humain et IgG de mouton (Miltenyi Therasorb) ou le peptide synthétique Gam146 (Globaffin). D'autres colonnes sont disponibles pour des indications différentes : anti-IgE (IgEnio), anti A ou anti-B (glycorex) ; dextran sulfate ou anticorps anti LDL (hypercholestérolémie) ; dextran sulfate (anti DNA ; Ac anticardiolipine) ; phénylalanine (complexes immuns) ; tryptophane (Ac anti récepteur de l'acétylcholine) ; polymyxin B (endotoxines, cytokines inflammatoires).

Les IA permettent une épuration des molécules dans le compartiment intravasculaire. Afin d'augmenter l'épuration des molécules immunes, des séances répétées sont nécessaires en raison d'un effet rebond en fin de séance.

Les IA nécessitent une circulation extracorporelle adaptée à l'enfant avec une anticoagulation. Sur le plan technique, une voie d'abord à type de fistule artério-veineuse, de cathéter central ou de voie veineuse périphérique de bon calibre est nécessaire.

Les avantages décrits par rapport aux EP sont une meilleure tolérance, une meilleure sélectivité, l'absence d'apport de facteurs plasmatiques, un volume plasmatique traité élevé, une épuration des IgG plus importante, l'absence de liquide de substitution et des effets secondaires moindres, notamment anaphylactiques et hémorragiques.

Le coût des IA est élevé (1000 à 2000 euros contre 450 à 1700 euros pour les EP).

Ce travail est motivé par une Evidence Based Medecine limitée sur le sujet.

En 2015, Paglialonga F³ reprend une cohorte de 67 enfants âgés de moins de 18 ans ayant reçus des EP ou IA dans 12 centres de néphrologie pédiatrique en Europe au cours de l'année 2012. Cette étude montre un grand bénéfice à l'utilisation des techniques d'aphérèse (IA et/ou EP) dans la population pédiatrique, notamment dans les indications de syndrome hémolytique et urémique atypique ; de sensibilisation HLA ; de récurrences de glomérulosclérose segmentaire et focale post transplantation ainsi que dans les maladies neurologiques auto-immunes.

Les données dans la littérature sont plus importantes en termes d'EP que d'IA.

En 2016, Joséphine Heine⁴, dans une étude pilote prospective, rapporte les cas de 21 patients présentant une encéphalite auto-immune. Les critères d'efficacité des EP et des IA étaient définis selon l'échelle mRS (modified Rankin Scale). L'étude rapportait une amélioration significative des patients, comparable pour les deux techniques.

En 2015, Johannes Mühlhausen⁵ étudie une cohorte de 140 patients adultes, traités par EP ou IA pour sclérose en plaques ou neuromyéélite optique cortico-résistantes. L'étude ne montrait pas de différence significative entre l'utilisation d'EP ou d'IA.

L'objectif de cette étude est de décrire les indications pédiatriques d'IA en France, les techniques utilisées ainsi que le devenir des patients.

MATERIALS AND METHODS

This study is an observational, descriptive, retrospective, multicentric, french study including 10 hospitals (Lille, Nantes, Bordeaux, Clermont-Ferrand, Montpellier, Marseille, Toulouse, Limoges, Tours, Lyon).

The population was children followed in pediatric units of french university hospital centers practicing IA. Included patients had got IA sessions.

The collection period was from February 1, 2011 to October 31, 2018.

Data were either collected in the hospital center or by mail through a collection data grid sent to hospitals wishing to participate. Data were collected retrospectively and anonymized.

Non-opposition to the study by patients and their families was sought.

A declaration to the INDS (Institut National des Données de Santé) and to the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) was made for the realization of this study.

IA session protocols were available for certain indications and differed between centers.

Effective treatment was defined, for indications of nephrotic syndrome and post-transplant relapses of nephrotic syndrome, by proteinuria strictly less than 0.5mg/kg and albuminemia strictly greater than 30g/L. Failure was defined as the persistence of nephrotic proteinuria greater than or equal to 0.5mg/kg and/or albuminemia less than or equal to 30g/L. Drug resistance was defined as resistance to corticosteroids as well as immunosuppressive therapies such as anti-calceurins and mycophenolate mofetil (MMF).

For humoral rejection, effective treatment was defined, depending on the different centers, by an improvement in renal function biological parameters and/or the disappearance of anti-HLA antibodies and/or on anatomopathological criteria of renal

puncture biopsy. Failure was defined by progression of renal failure and/or persistence of anti-HLA antibodies and/or specific histological lesions (vasculopathy, allograft glomerulopathy, tubular atrophy, C4d labelling).

For indications of de-immunization prior to transplantation; the effective treatment endpoint was defined by the absence of graft rejection. Failure was defined by post-graft rejection.

Effective treatment in the indication of anti BSEP (Bile Salt Export Pump) alloimmunization with humoral rejection after liver transplantation was defined by the decrease in anti BSEP and DSA.

Effective treatment, dependence, or failure in neurological indications were defined subjectively for most of cases, based on the clinical examination of the patient.

In some hospitals, effective treatment or failure in anti-NMDA encephalitis indications were defined by the disappearance or persistence of anti-NMDA antibodies in the cerebrospinal fluid.

For inflammatory optic neuropathy and optic neuromyelitis indications, a neuro-ophthalmological examination led to the conclusion of effective treatment or failure.

For myasthenia gravis indication, the myasthenia muscular score was used to judge effective treatment or failure.

Dependence (all etiologies combined) was defined as clinical and/or biological and/or paraclinical improvement under IA, relapsing as soon as the sessions were stopped.

Data processing was carried out using R and Excel (Microsoft®) software.

For the univariate analyses, the quantitative variables were described by means and standard deviations in the case of a normal distribution, or by medians and interquartile ranges (IQR) in the case of a non-normal distribution.

For bivariate analyses, means were compared using a Student's parametric test (when groups are ≥ 30 ind/group) or a non-parametric Wilcoxon's test (when groups are < 30 ind/group). Proportions were compared using a parametric Chi2 test (when groups are ≥ 30 ind/group) or a non-parametric Fisher test (when groups are < 30 ind/group).

Results were significant when "p" is < 0.05 .

RESULTS

This study included 82 patients, 42 girls (51.2%) and 37 boys (45.1%). For 3 patients the sex was uninformed (3.7%).

Twenty-four patients were followed up in Lille (29.3%), 17 patients in Marseille (20.7%), 17 patients in Toulouse (20.7%), 8 patients in Nantes (9.8%) and Montpellier (9.8%), 5 patients in Lyon (6.1%), 1 patient in Bordeaux (1.2%), Clermont-Ferrand (1.2%) and Limoges (1.2%) (figure 1). One of the 8 patients followed up in Nantes had previously been followed up in Tours.

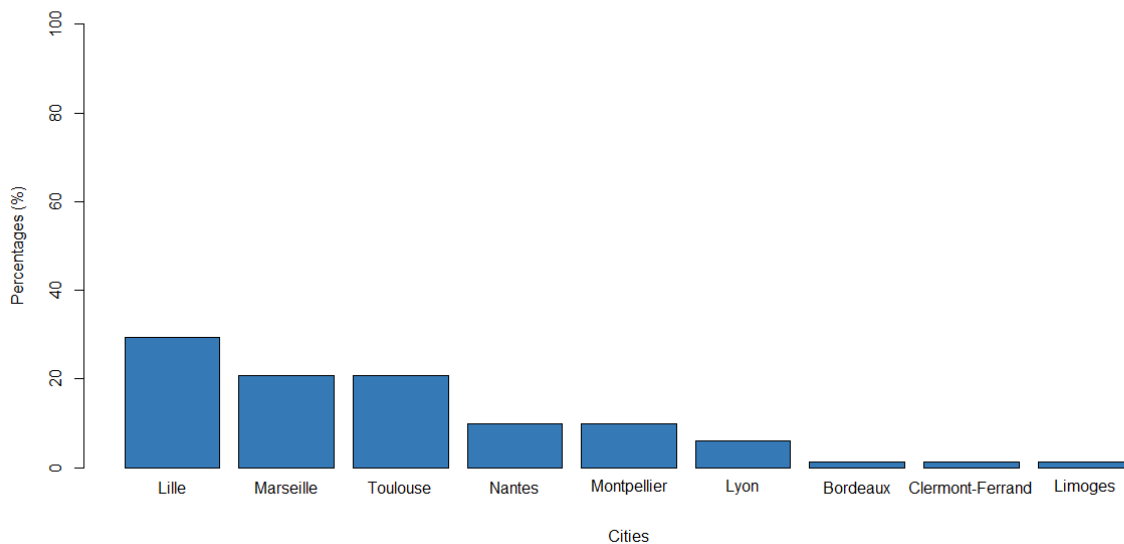


Figure 1 : Distribution of patients by city (in %)

The median age at diagnosis of the initial pathology was 9.4 years (IQR 11.5).

The median age at initiation of IA was 11.5 years (IQR 5.2).

Among the 82 patients who received IA sessions, 44 indications were nephrological (53.7%); 35 were neurological (42.7%) and 3 were lung, liver and heart transplantation (3.7%).

Twenty of the nephrological indications (24.4%) were represented by idiopathic nephrotic syndrome, 10 acute humoral rejections post-renal transplant (12.2%) and 7 relapses of nephrotic syndrome post-renal transplant (8.5%) (figure 2).

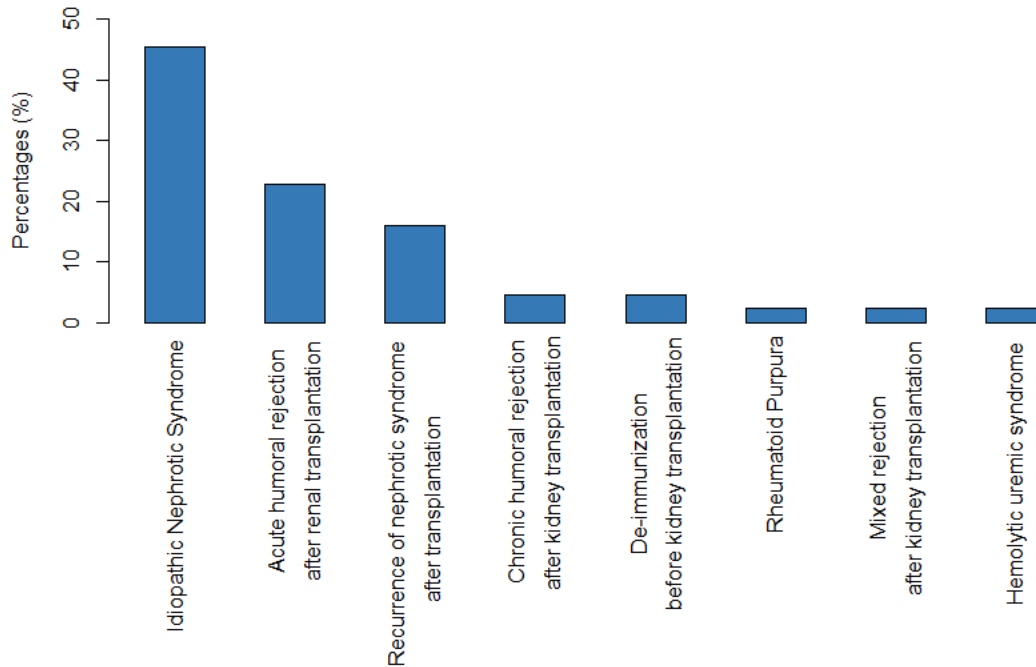


Figure 2 : Nephrological indications of immunoadsorption

About indications of nephrotic syndrome and relapse of nephrotic syndrome after renal transplantation, 22 were drug-resistant (81.5%), 2 were corticosteroid-dependent (7.4%). Data were unknown for 3 indications of IA for nephrotic syndrome (11.1%).

Seven neurological indications were autoimmune encephalitis with NMDA antibodies (8.5%); 5 inflammatory optic neuropathies (6.1%); 4 myasthenias (4.9%), 3 acute transverse myelitis (3.7%) and 3 autoimmune encephalitis of undetermined etiology (3.7%). Neurological indications are described in the figure 3.

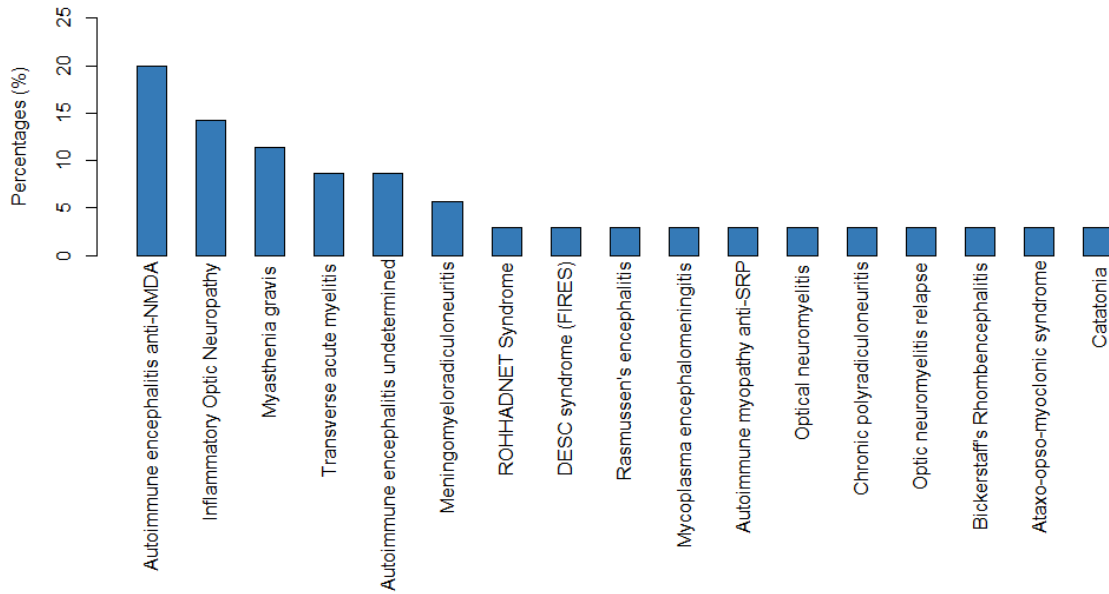


Figure 3 : Neurological indications of immunoadsorption

Other indications were de-immunization before heart transplantation (1.2%), humoral rejection after lung transplantation (1.2%) and after liver transplantation (1.2%).

For 73 patients (89.0%), IA sessions were performed in a pediatric hemodialysis unit, for 6 patients in a pediatric intensive care unit (7.3%) and for 3 patients in an adult hemodialysis unit (3.7%).

For 81 patients (98.8%), IA sessions were performed by a pediatric nephrologist; for 1 patient (1.2%) by an adult nephrologist.

Concerning the type of IA, 52 were performed with Miltenyi Therasorb (63.4%); 13 with Fresenius Immunosorba (15.9%). For the 17 patients followed up in Toulouse (20.7%), precise data concerning the type of IA were missing, as the pediatric haemodialysis service uses both of Miltenyi Therasorb and Fresenius Immunosorba.

A protocol was available for 27 patients, especially for indications of humoral rejection after renal transplantation in Lille; for hemolytic and uremic syndrome, de-immunization before renal transplantation, idiopathic nephrotic syndrome and mycoplasma encephalomeningitis in Marseille; for idiopathic nephrotic syndrome and myasthenia gravis

in Montpellier; for idiopathic nephrotic syndrome; inflammatory optic neuropathy and relapse of nephrotic syndrome after renal transplantation in Nantes; for relapse of nephrotic syndrome after renal transplantation in Bordeaux; for idiopathic nephrotic syndrome in Lyon and for autoimmune encephalitis in Limoges.

Data were missing for 18 patients.

For 68 patients (82.9%), IA were introduced as second-line therapy after failure of initial treatment. For 14 patients (17.1%), IA were performed as first-line treatment, including an indication of relapse of optic neuromyelitis; 2 indications of relapse of nephrotic syndrome after renal transplantation; 6 humoral rejections after renal transplantation; acute transverse myelitis; de-immunization before renal transplantation and before cardiac transplantation as well as an indication of mixed rejection after renal transplantation.

The median number of sessions per patient was 10 (IQR 8.9). The total number of sessions is 651. Data are missing for 27 patients.

For 80 patients (97.6%), IV immunoglobulin substitution was systematic after the IA session. For the other 2 patients (2.4%), substitution was based on pre-session biology data. Types of immunoglobulins are detailed in table 1.

Table 1 : Types of immunoglobulins administered during IA sessions

Types of immunoglobulins	n (%)
Privigen®	33 (40.2)
Clairyg®	24 (2.4)
Tegelines®	5 (6.1)
Octagen®	2 (2.4)
Gammagard®	1 (1.2)
Kiovig®	1 (1.2)
M.D	16 (19.5)

The causes of cessation of IA sessions were effective treatment for 47 patients (57.3%), failure for 27 patients (32.9%) and the occurrence of an adverse event for 1 patient (1.2%).

For 7 patients, IA were not stopped, because of dependence on the technique (8.6%).

In the indication of idiopathic nephrotic syndrome, cessation IA for 17 patients (85%) with 8 patients (47.1%) in remission; 9 patients (52.9%) in technique failure.

For 3 patients (15%), cessation was not possible due to dependence.

Figure 4 reports the causes of cessation according to the cortico-dependent or drug-resistant nature of the nephrotic syndrome.

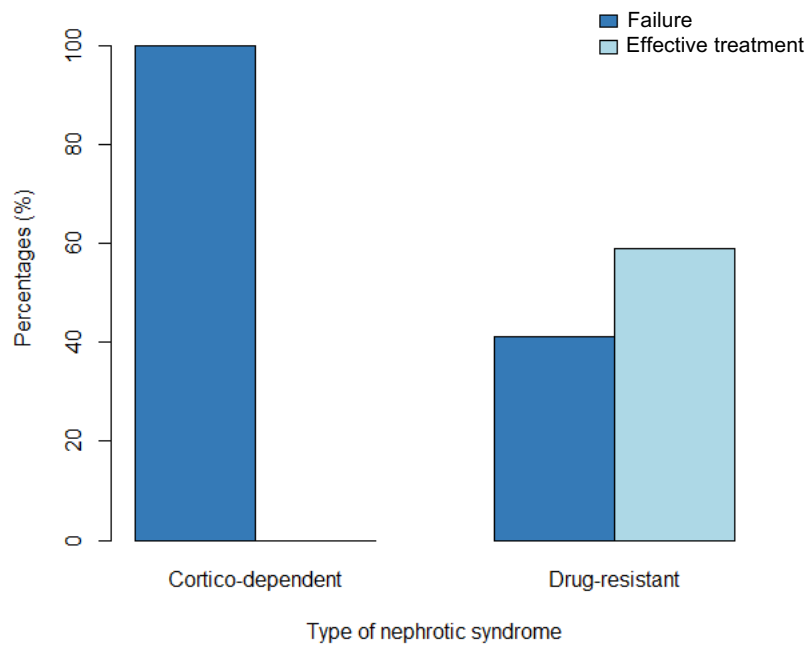


Figure 4 : Causes of IA cessation according to the type of nephrotic syndrome

For indication of acute humoral rejection after renal transplantation, cessation of IA was possible for 9 patients (90%) with 7 patients (77.8%) in remission; 2 patients (22.2%) in technique failure. For 1 patient (10%), cessation was not possible because of dependence.

For indication of recurrence of nephrotic syndrome after transplantation, cessation of IA was possible for 5 patients (71.4%) with 4 patients (80%) in remission; 1 patient (20%) in technique failure. For 2 patients (28.6%), cessation was not possible because of dependence.

For indication of autoimmune encephalitis with anti-NMDA antibodies, cessation of IA was possible for 7 patients (100%) with 5 patients (71.4%) in remission; 2 patients (28.6%) in technique failure. For 2 patients (28.6%) cessation was not possible because of dependence.

For indication of inflammatory optic neuropathy, IA were stopped for 5 patients (100%) with 2 patients (40%) in remission and 3 patients (60%) in technique failure.

For indication of myasthenia gravis, IA were stopped for 4 patients (100%) with 3 patients (75%) in remission and 1 patient (25%) in technique failure.

Table 2 details the response to IA for each etiology.

Table 2 : Response to IA for each etiology

IA indications	Number of cases	IA cessation n (%)		Cause of cessation n (%)	
		Yes	No (dependency)	Effective treatment	Failure
Idiopathic nephrotic syndrome	20	17 (85%)	3 (15%)	8 (47.1%)	9 (52.9%)
Acute humoral rejection after renal transplantation	10	9 (90%)	1 (10%)	7 (77.8%)	2 (22.2%)
Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation	7	5 (71.4%)	2 (28.6%)	4 (80%)	1 (20%)
Autoimmune encephalitis with anti-NMDA antibodies	7	7(100%)	0(0%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)
Inflammatory optic neuropathy	5	5 (100%)	0(0%)	2 (40%)	3 (60%)
Myasthenia gravis	4	4 (100%)	0(0%)	3 (75%)	1 (25%)
Transverse acute myelitis	3	3 (100%)	0(0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
Autoimmune encephalitis of undetermined etiology	3	3 (100%)	0(0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
Chronic humoral rejection after kidney transplantation	2	2 (100%)	0(0%)	1 (50%)	1 (50%)
Meningomyeloradiculoneuritis	2	2 (100%)	0(0%)	1 (50%)	1 (50%)
De-immunization before kidney transplantation	2	2 (100%)	0(0%)	2 (100%)	0(0%)
ROHHADNET syndrome	1	1 (100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
Catatonia	1	1 (100%)	0(0%)	1 (100%)	0(0%)
DESC syndrome (FIRES)	1	1 (100%)	0(0%)	0(0%)	1 (100%)
De-immunization before heart transplantation	1	1 (100%)	0(0%)	1 (100%)	0(0%)
Rasmussen's encephalitis	1	1 (100%)	0(0%)	0(0%)	1 (100%)
Mycoplasma encephalomeningitis	1	1 (100%)	0(0%)	1 (100%)	0(0%)
Autoimmune necrotizing myopathy with positive anti-SRP antibodies	1	1 (100%)	0(0%)	1 (100%)	0(0%)
Optical neuromyelitis	1	1 (100%)	0(0%)	1 (100%)	0(0%)
Chronic polyradiculoneuritis	1	0(0%)	1 (100%)	—	—
Rheumatoid purpura	1	1 (100%)	0(0%)	0(0%)	1 (100%)
Optic neuromyelitis relapse	1	1 (100%)	0(0%)	1 (100%)	0(0%)
Humoral rejection after liver transplantation	1	1 (100%)	0(0%)	1 (100%)	0(0%)
Humoral rejection after lung transplantation	1	1 (100%)	0(0%)	0(0%)	1 (100%)
Mixed rejection after kidney transplantation	1	1 (100%)	0(0%)	1 (100%)	0(0%)
Bickerstaff's rhombencephalitis	1	1 (100%)	0(0%)	1 (100%)	0(0%)
Ataxo-opso-myoclonic syndrome + anterior myelitis	1	1 (100%)	0(0%)	1 (100%)	0(0%)
Hemolytic uremic syndrome*	1	1 (100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

* Stopping for side effects

The flowcharts of the six most frequent indications are detailed in appendix 2, 3 and 4.

One patient died in pediatric intensive care (1.2%). 3 serious adverse events were reported as sepsis for 2 patients (2.4%) and intracardiac thrombus for 1 patient (1.2%). No adverse events were reported in 78 patients (95.1%).

Thirty-two patients (39.0%) were receiving additional treatment, either concomitantly or during IA sessions (table 3). Data were missing for 17 patients (20.7%).

Table 3 : Complementary treatments to IA sessions.

Treatments	n (%) <i>(For the 32 patients)</i>	n (%) nephrological indications	n (%) neurological indications	n (%) other indications
Plasma exchanges	2 (6.3)	1(50)	1(50)	0 (0)
Rituximab	16 (50.0)	7 (43.7)	9 (56.3)	0 (0)
Corticoids	13 (40.6)	7 (53.8)	5 (38.5)	1 (7.7)
Anti-TNF	1 (3.1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Eculizumab	2 (6.3)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Anti-calcineurins	8 (25.0)	6 (75)	1 (12.5)	1 (12.5)
MMF	2 (6.3)	1 (50)	0 (0)	1 (50)
Ofatumumab	3 (9.4)	3 (100)	0 (0)	0 (0)
Tocilizumab	1 (3.1)	1(100)	0 (0)	0 (0)
Obinutuzumab	1 (3.1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Levamisole	1 (3.1)	1(100)	0 (0)	0 (0)
IgIV	6 (18.8)	3 (50)	3 (50)	0 (0)
ACE inhibitors	2 (6.3)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Pyridostigmine	4 (12.5)	0 (0)	4 (100)	0 (0)
Anti-epileptics	4 (12.5)	0 (0)	4 (100)	0 (0)
Thymectomy	1 (3.1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)

About patients in remission with IA, 28 patients (59.6%) did not relapse from the initial disease after IA sessions; 7 patients relapsed (14.9%). Data were missing for 12 patients (25.5%).

Table 4 shows nephrological and neurological indications for the following variables : protocols, initiation of IA, cause of IA cessation, presence or absence of complementary treatment and relapse.

Table 4 : Comparison of nephrological and neurological indications

	Indications		p
	Nephrological n = 44	Neurological n = 35	
Protocol			< 0.001*
Yes	22 (62.9)	5 (19.2)	
No	13 (37.1)	21 (80.8)	
IA initiation			0.03*
First intention	11 (25.0)	2 (5.7)	
Second intention	33 (75.0)	33 (94.3)	
IA cessation			0.113
Yes	37 (86.4)	32 (97.1)	
No (dependency)	6 (13.6)	1 (2.9)	
Cause of cessation			1
Failure	14 (36.8)	12 (35.3)	
Effective treatment	23 (60.5)	22 (64.7)	
Side effect	1 (2.6)	0 (0.0)	
Complementary treatment			0.797
Yes	17 (47.2)	14 (53.8)	
No	19 (52.8)	12 (46.2)	
Relapse after cessation for effective treatment			1
Yes	4 (23.5)	3 (18.8)	
No	13 (76.5)	13 (81.3)	

*Significant results

DISCUSSION

L'IA est une technique en plein essor en néphrologie et neurologie pédiatrique, notamment dans les indications de syndrome néphrotique idiopathique, de rejet humoral post greffe rénale, de rechute de syndrome néphrotique post greffe rénale, d'encéphalite à anticorps anti-NMDA, de neuropathie optique inflammatoire et de myasthénie.

En 2017, Lise Allard⁶ met en évidence l'efficacité des IA dans la récurrence de syndrome néphrotique après transplantation rénale puisque 10 patients sur 12 sont en rémission complète et 2 patients en rémission partielle après 3 mois de traitement. Aucun effet secondaire grave n'est signalé dans l'étude, cependant 8 patients deviennent dépendants. Ces mêmes patients ont été repris dans notre étude, retrouvant une efficacité moindre dans le syndrome néphrotique cortico-résistant.

Dans l'indication de rejet humoral post transplantation rénale, le protocole adulte « Marrakech» (*bolus de solumédrol, échanges plasmatiques, IgIV et rituximab*) a fait la preuve de son efficacité tant dans les indications adultes que pédiatriques.

Dans l'indication de syndrome néphrotique ou de rechute de syndrome néphrotique post transplantation rénale, les critères de rémission sont protocolisés et permettent d'évaluer objectivement l'efficacité du traitement.

L'évaluation de l'efficacité des IA dans le rejet humoral post transplantation rénale est plus difficilement appréciable, en raison de l'absence de critères de rémission standardisés.

Concernant les autres indications néphrologiques, ces dernières sont peu nombreuses pour conclure à l'intérêt des IA.

En 2015, Coralie Jacquet⁷ décrit 2 cas français de neuropathie optique inflammatoire traités par IA. Après 12 séances d'IA sur 6 semaines associées à une supplémentation en immunoglobulines, la récupération fonctionnelle visuelle était complète pour 1 patient et partielle pour le second patient. Pour ces deux patients, aucun effet indésirable grave n'était décrit. Ces résultats sont concordants à ceux de notre étude.

Kohler⁸ en 2015, décrit les cas de 13 patients adultes présentant une encéphalite. Pour 12 patients, des anticorps spécifiques étaient mis en évidence (NMDA-R, GABA, GAD, Lgl1). Pour 11 patients une amélioration clinique significative sous IA était décrite, selon le mRS score (modified Rankin scale). Ces résultats sont en accord avec ceux de notre étude concernant les encéphalites à anticorps anti-NMDA mais également d'étiologie indéterminée.

C. Antozzi⁹ décrit en 1998, le cas d'un enfant de 16 ans, présentant une encéphalite de Rasmussen résistante au traitement, traité par IA, pour lequel une amélioration clinique franche était décrite, corrélée à la réduction des anticorps anti récepteur du glutamate. Dans notre étude, le patient était en échec de technique pour cette même étiologie.

Barraud C¹⁰ en 2017, analyse une cohorte française de 40 patients pédiatriques suivis pour myasthénie. Le traitement par inhibiteurs de l'acétylcholine estérase était efficace et suffisant pour 47% des patients. 6 patients présentaient une amélioration clinique sous rituximab et/ou IA concluant à l'intérêt du rituximab et/ou des IA en seconde ligne de traitement. Cette étude est en corrélation avec nos résultats.

Heike Zeitler¹¹ décrit en 2006, dans une cohorte, 15 patients adultes en décompensation de leur myasthénie. Sous IA, 14 patients présentaient une amélioration de leur qualité de vie selon l'index de Karnofsky. La rémission était prolongée dans le temps avec une moyenne de 4,4 ans.

A.Beyersdorff¹² décrit en 2013, le cas d'un enfant de 7 ans présentant une encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM : acute disseminated encephalomyelitis) avec trouble de la conscience (Glasgow score 6-7). Après 5 séances d'IA en 8 jours, le patient présentait un contact visuel, une amélioration des troubles de la conscience (Glasgow score 11) et une amélioration de l'IRM cérébrale. Une substitution en immunoglobulines était effectuée. Il n'y avait pas d'évènement secondaire décrit.

Pincherle¹³ en 2018, rapporte les cas de 3 patients adultes traités par IA dans le cadre d'une narcolepsie avec cataplexie. L'étude ne conclut pas à l'efficacité de l'IA dans cette indication, en dépit d'une légère amélioration de la qualité du sommeil.

Dans les indications en neurologie pédiatrique, l'évaluation de l'efficacité des IA est beaucoup plus difficile qu'en néphrologie pédiatrique en raison de critères d'évaluation plus subjectifs. Les scores utilisés sont des scores adultes, non adaptés à la population pédiatrique.

Actuellement, l'absence de prise en charge protocolisée des patients de neurologie pédiatrique, pour lesquels l'indication d'IA est posée, peut s'expliquer par l'hétérogénéité de la population et des indications.

Claire A. Irving¹⁴ met en évidence en 2015, l'efficacité des IA en transplantation cardiaque ABO incompatible pour 4 patients ayant présenté un rejet à médiation humoral dans les 15 jours suivant la transplantation. La médiane de réduction des taux d'anticorps était de 34% et de 18% pour les IgM et IgG respectivement.

Concernant la désimmunisation en transplantation d'organes, les résultats de notre étude seraient à confirmer par des études de plus grande puissance, afin de juger de l'efficacité dans ces indications.

Notre étude a révélé un faible taux d'événements indésirables lié à l'utilisation des IA, à savoir 2 sepsis et 1 épisode de thrombus intracardiaque.

Notre étude a des limites et des biais.

Il y avait un faible nombre de patients par indication, ayant pour conséquence une faible puissance d'étude.

De plus, les données recueillies sont rétrospectives, exposant au risque de données manquantes et de biais de mesure.

Nous ne disposons pas des données des centres parisiens, ce qui, de par leur grand nombre de patients, entraîne un biais de sélection.

Notre étude met en évidence la grande hétérogénéité des pratiques en termes d'IA pédiatriques en France et la difficulté dans les critères d'évaluation notamment en neurologie pédiatrique.

Il est nécessaire d'établir des protocoles nationaux standardisés et des scores d'évaluation objectifs et adaptés à la population pédiatrique.

CONCLUSION

Cette étude souligne la nécessité d'harmoniser les pratiques d'IA et de les adapter à la population pédiatrique, une population pour laquelle des difficultés techniques doivent être prises en compte (faible poids, nécessité d'adapter la circulation extracorporelle, scores non adaptés).

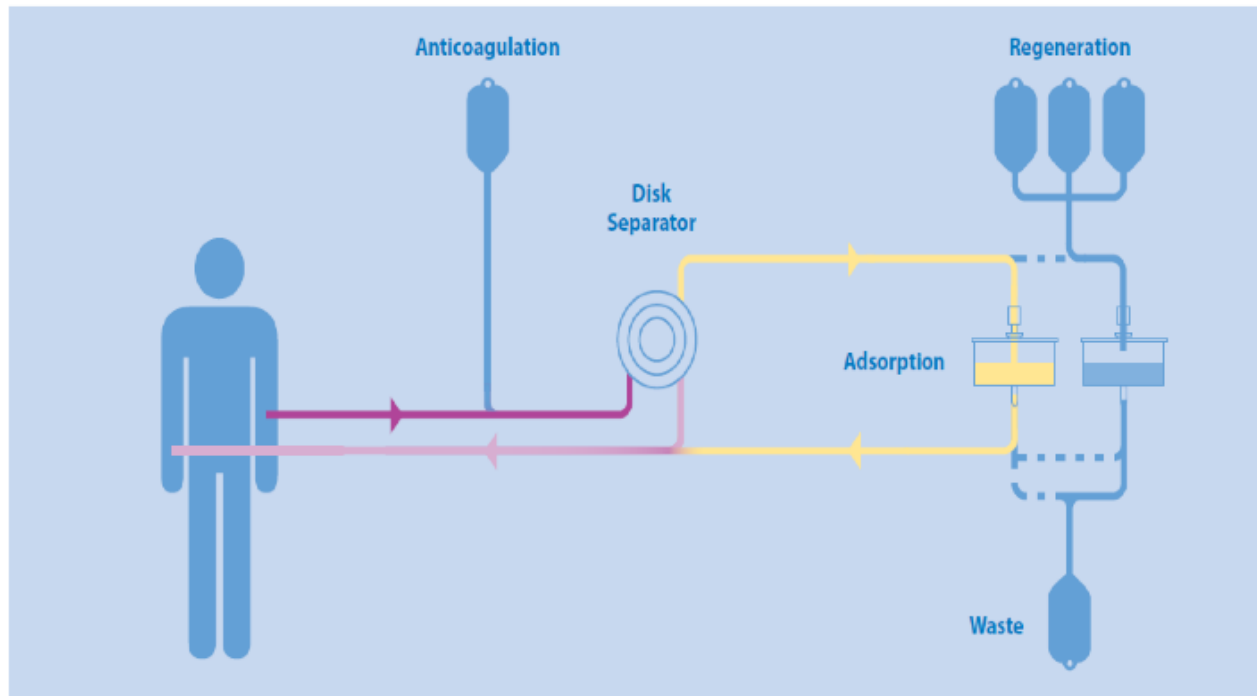
Des études de cohortes multicentriques prospectives permettraient d'établir des scores d'évaluation et des protocoles adaptés à cette population, dans des indications ciblées, intégrant la durée et le rythme des séances, la durée totale de traitement, les volumes d'échanges et les taux d'extraction d'IgG, d'IgM et d'IgA

Une étude de cohorte prospective incluant, pour une même indication, des patients traités par IA ainsi que des patients traités par EP, permettrait de comparer les deux techniques en termes d'efficacité, de tolérance et d'effets indésirables.

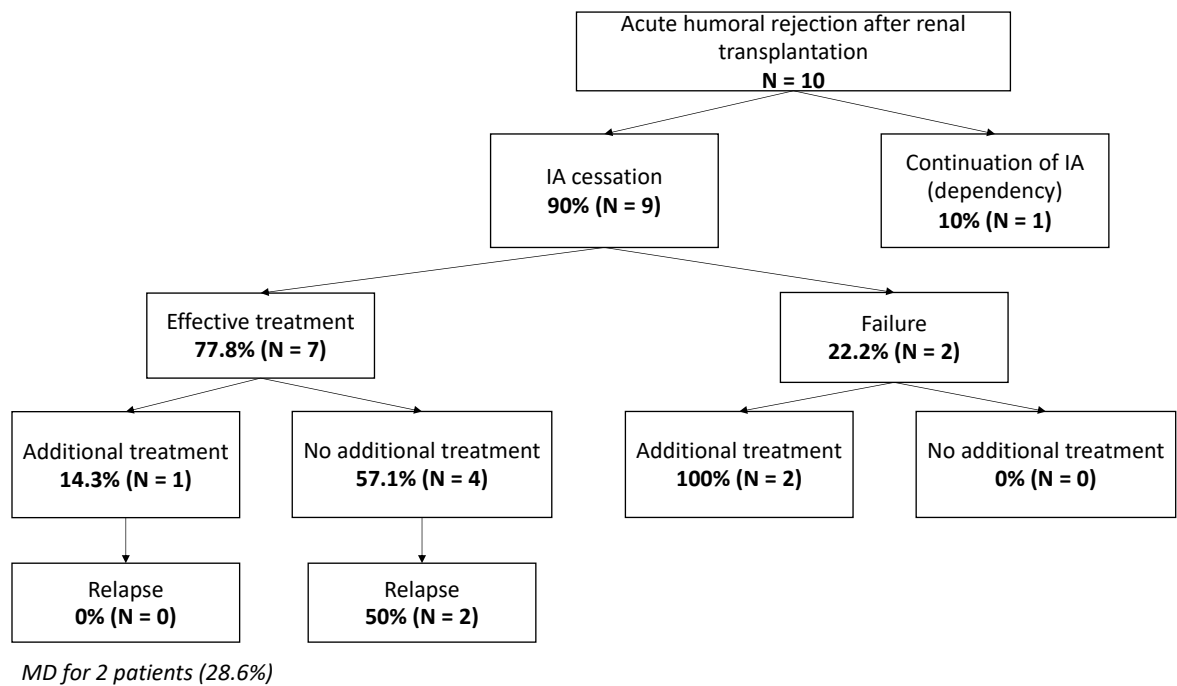
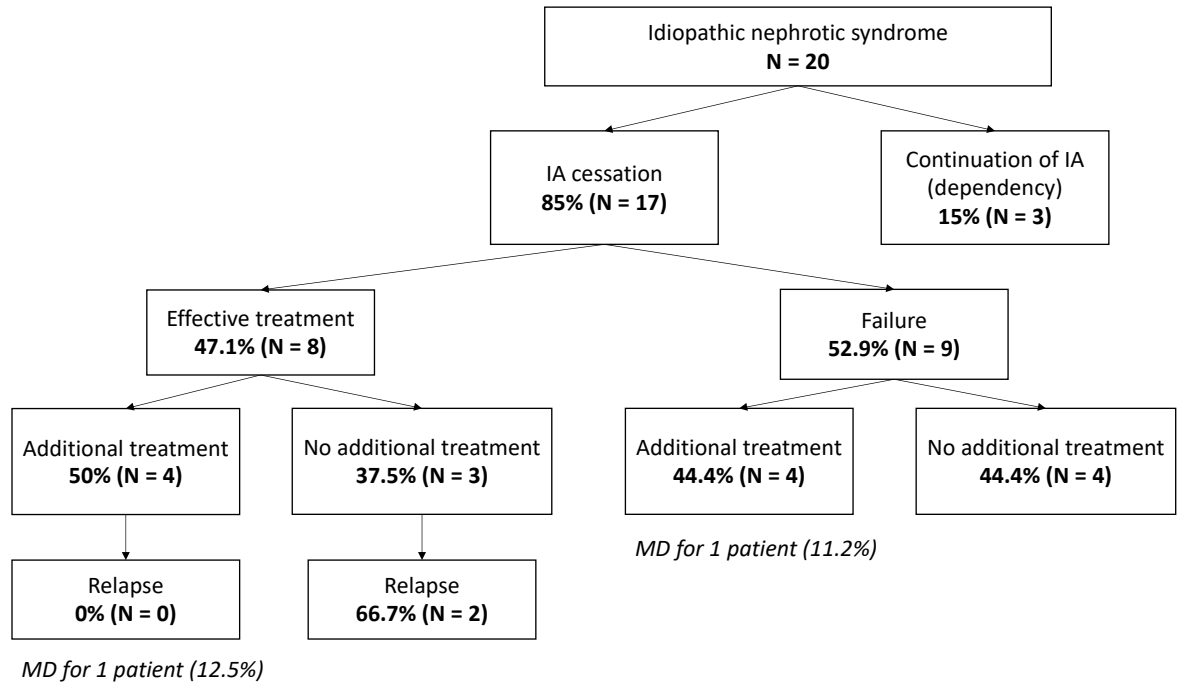
BIBLIOGRAPHIE

1. Dahdah L, Leone G, Artesani M, Riccardi C, Mazzina O. Apheresis in food allergies: *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* juin 2017;17(3):227-31.
2. Dahdah L, Ceccarelli S, Amendola S, Campagnano P, Cancrini C, Mazzina O, et al. IgE Immunoabsorption Knocks Down the Risk of Food-Related Anaphylaxis. *PEDIATRICS.* 1 déc 2015;136(6):e1617-20.
3. Paglialonga F, Schmitt CP, Shroff R, Vondrak K, Aufricht C, Watson AR, et al. Indications, technique, and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol.* janv 2015;30(1):103-11.
4. Heine J, Ly L-T, Lieker I, Slowinski T, Finke C, Prüss H, et al. Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol.* déc 2016;263(12):2395-402.
5. Mühlhausen J, Kitze B, Huppke P, Müller GA, Koziolok MJ. Apheresis in treatment of acute inflammatory demyelinating disorders. *Atheroscler Suppl.* mai 2015;18:251-6.
6. Allard L, Kwon T, Krid S, Bacchetta J, Garnier A, Novo R, et al. Treatment by immunoabsorption for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after paediatric kidney transplantation: a multicentre French cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 1 juin 2018;33(6):954-63.
7. Jacquet C, Garnier A, Cheuret E. Plasma Exchange and Immunoabsorption in Pediatric Inflammatory Optic Neuropathy Resistant to Corticosteroid Therapy: Four French Cases. *Neuropediatrics.* 29 févr 2016;47(03):175-8.
8. Köhler W, Ehrlich S, Dohmen C, Haubitz M, Hoffmann F, Schmidt S, et al. Tryptophan immunoabsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. *Eur J Neurol.* janv 2015;22(1):203-6.
9. Antozzi C, Granata T, Aurisano N, Zardini G, Confalonieri P, Airaghi G, et al. Long-term selective IgG immuno-adsorption improves Rasmussen's encephalitis. *Neurology.* juill 1998;51(1):302-5.
10. Barraud C, Desguerre I, Barnerias C, Gitiaux C, Boulay C, Chabrol B. Clinical features and evolution of juvenile myasthenia gravis in a French cohort. *Muscle Nerve.* avr 2018;57(4):603-9.
11. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hoffmann L, Kornblum C, Schmidt S, Vetter H, et al. Long-term Effects of a Multimodal Approach Including Immunoabsorption for the Treatment of Myasthenic Crisis. *Artif Organs.* août 2006;30(8):597-605.
12. Beyersdorff A, Schlichting S, Stracke S, Langner S, Lauffer H, Heckmann M. Multimodal Therapy of Recurrent Severe Acute Disseminated Encephalomyelitis: The Role of Immunoabsorption. *Klin Pädiatr.* 28 oct 2013;225(06):352-3.
13. Pincherle A, Villani F, Ferini Strambi L, Livia Fantini M, Dylgjeri S, Spreafico R, et al. Immunoabsorption for the treatment of narcolepsy with cataplexy. *Neurol Sci.* déc 2008;29(6):499-500.
14. Irving CA, Gennery AR, Carter V, Wallis JP, Hasan A, Griselli M, et al. ABO-incompatible cardiac transplantation in pediatric patients with high isohemagglutinin titers. *J Heart Lung Transplant.* août 2015;34(8):1095-102.

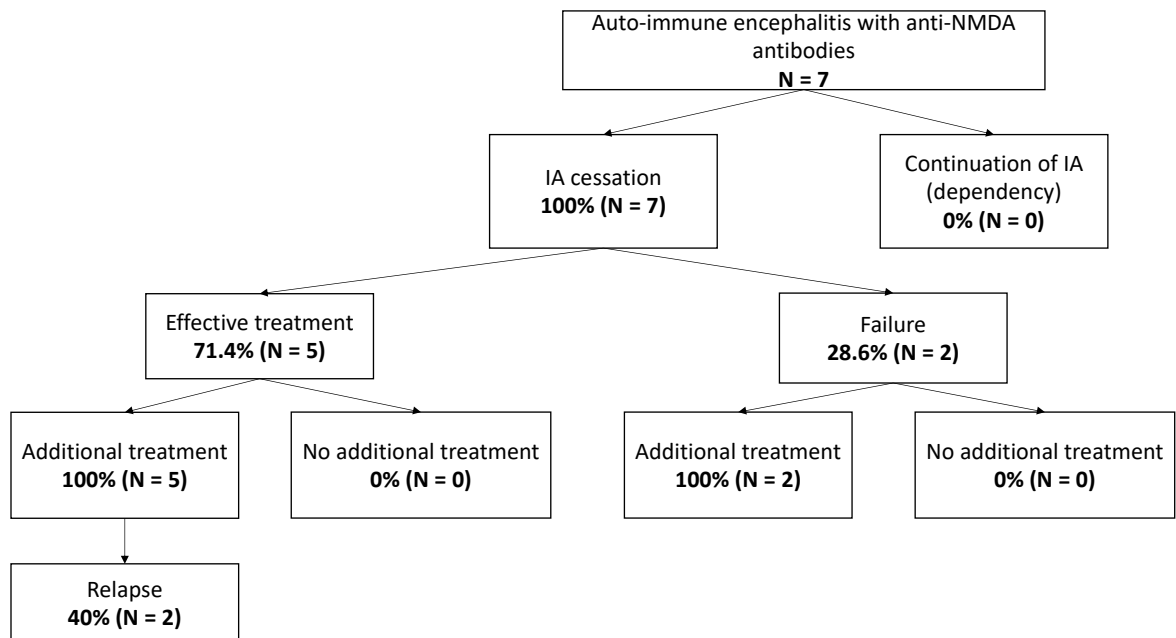
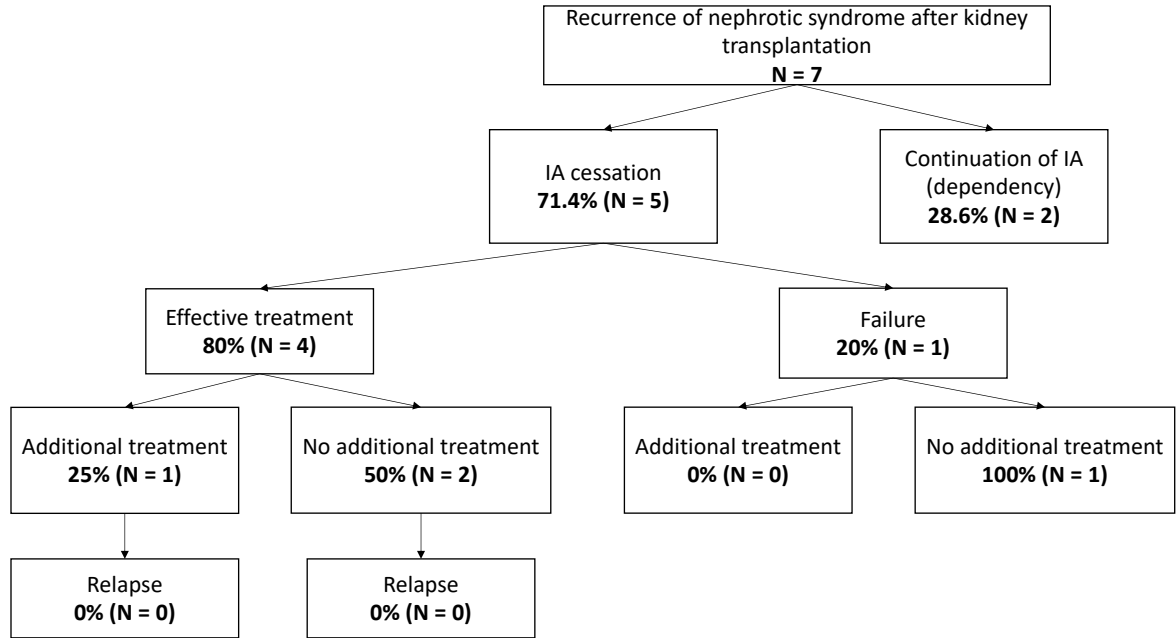
APPENDIX 1 : CIRCUIT OF IMMUNOADSORPTION



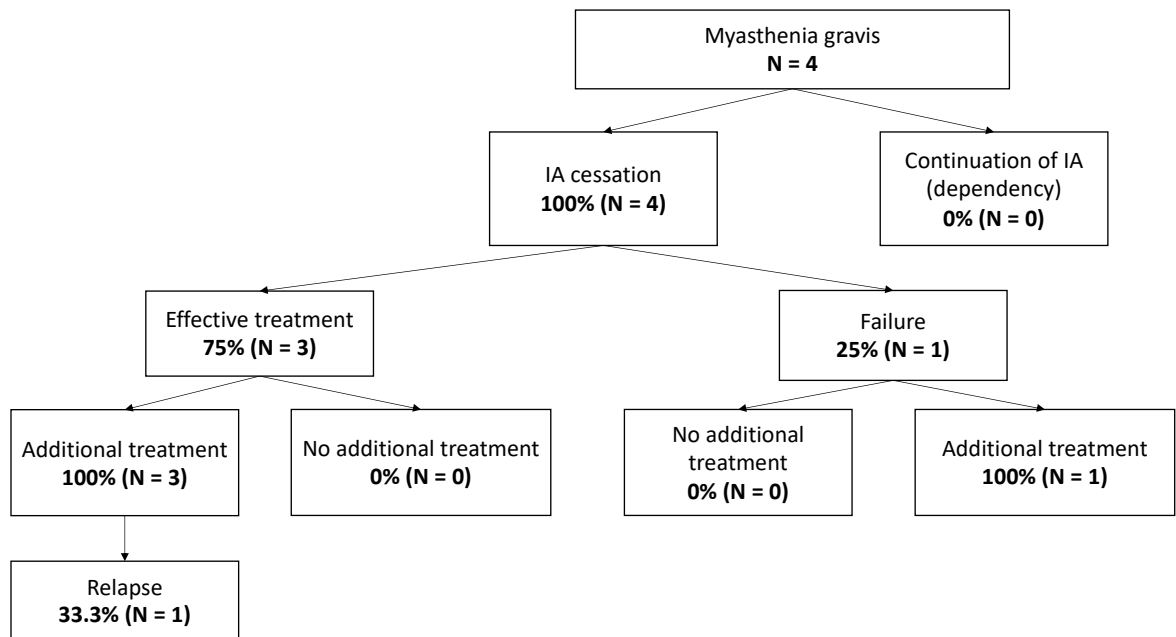
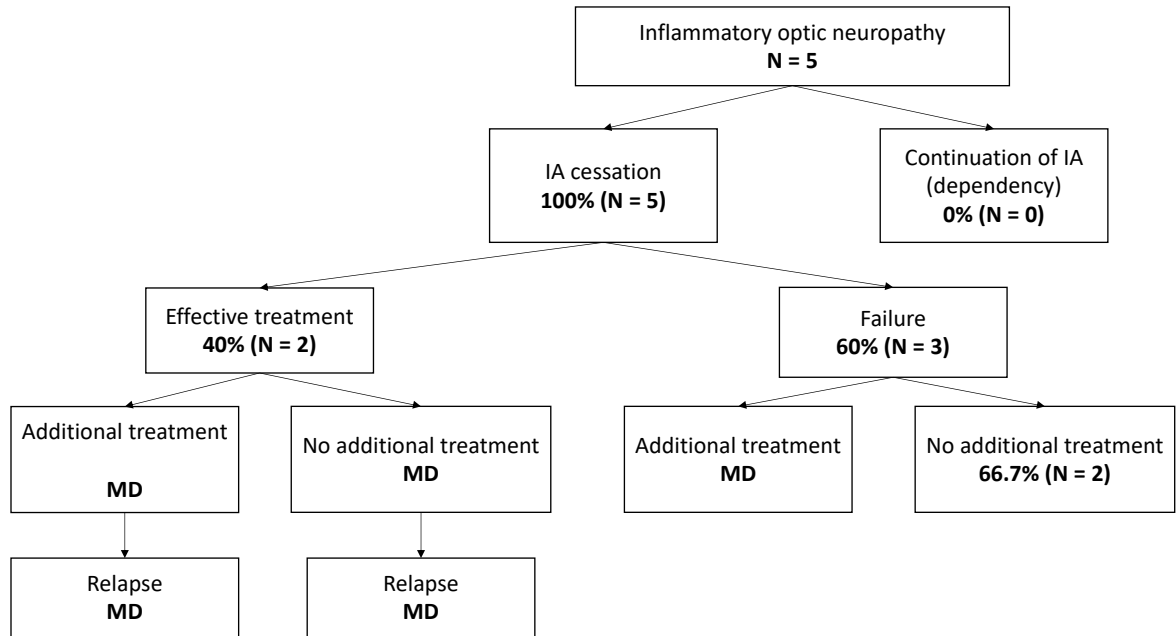
APPENDIX 2 : FLOWCHARTS OF MAIN INDICATIONS



APPENDIX 3 : FLOWCHARTS OF MAIN INDICATIONS



APPENDIX 4 : FLOWCHARTS OF MAIN INDICATIONS



AUTEUR : Nom : VIOLIER FOURMOY

Prénom : Priscillia

Date de Soutenance : Vendredi 27 Mars 2020 à 18h00

Titre de la Thèse : Épidémiologie des immunoabsorptions en France en pédiatrie

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : DES de pédiatrie

Mots-clés : immunoabsorption, transplantation rénale, syndrome néphrotique, encéphalite auto-immune, neuropathie optique inflammatoire, myasthénie.

RESUME

Introduction : L'immunoabsorption (IA) est une technique extracorporelle indiquée dans l'épuration des substances plasmatiques immunes. Les indications sont multiples dans divers domaines de pédiatrie. Ce travail est motivé par l'émergence récente de l'IA et d'une Evidence Based Medicine (EBM) limitée. L'objectif de l'étude est de décrire les pratiques de l'IA en France en pédiatrie.

Matériels et méthodes : Cette étude est rétrospective, observationnelle, descriptive et multicentrique, incluant 10 centres hospitaliers français. Les critères d'inclusion sont tous les patients suivis dans des services de pédiatrie et ayant bénéficié de séances d'IA du 1er février 2011 au 31 octobre 2018. Cette étude rapporte les indications, le type de service et le spécialiste pratiquant l'IA, l'âge à l'initiation, le nombre de séances, la substitution en immunoglobulines et la survenue d'événements indésirables. Le traitement est défini comme efficace, en échec ou en dépendance.

Résultats : Dans notre étude, 82 patients étaient inclus. Concernant les indications, 53,7% étaient néphrologiques, 42,7% neurologiques et 3,7% autres. Pour 68 patients (82,9 %), les IA étaient introduites en deuxième ligne de traitement. Pour 80 patients (97,6 %), la substitution en immunoglobulines IV était systématique. Les causes d'arrêt des IA étaient l'efficacité pour 47 patients (57,3 %), l'échec pour 27 patients (32,9 %) et la survenue d'un événement indésirable pour 1 patient (1,2 %). Sept patients étaient dépendants de la technique (8,6 %). Un patient est décédé. Trois événements indésirables graves ont été signalés. Vingt-huit patients (59,6%) n'ont pas rechuté après les séances d'IA.

Conclusion : L'IA semble être une technique en plein essor en néphrologie ainsi qu'en neurologie pédiatrique. Cette étude met en évidence la nécessité de protocoles et de score nationaux pour homogénéiser les pratiques d'IA, mais aussi l'intérêt d'études de cohorte prospectives et multicentriques.

Composition du Jury :

Président :

Madame le Professeur Myriam LABALETTE

Assesseurs :

Madame le Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Monsieur le Docteur Arnaud LIONET

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Annie LAHOUCHE