



EFFICACITÉ DES IMMUNO-ADSORPTIONS DANS LE SYNDROME NÉPHROTIQUE MULTI- RÉSISTANT DE L'ENFANT

Theresa Kwon – Stéphanie Bonneric

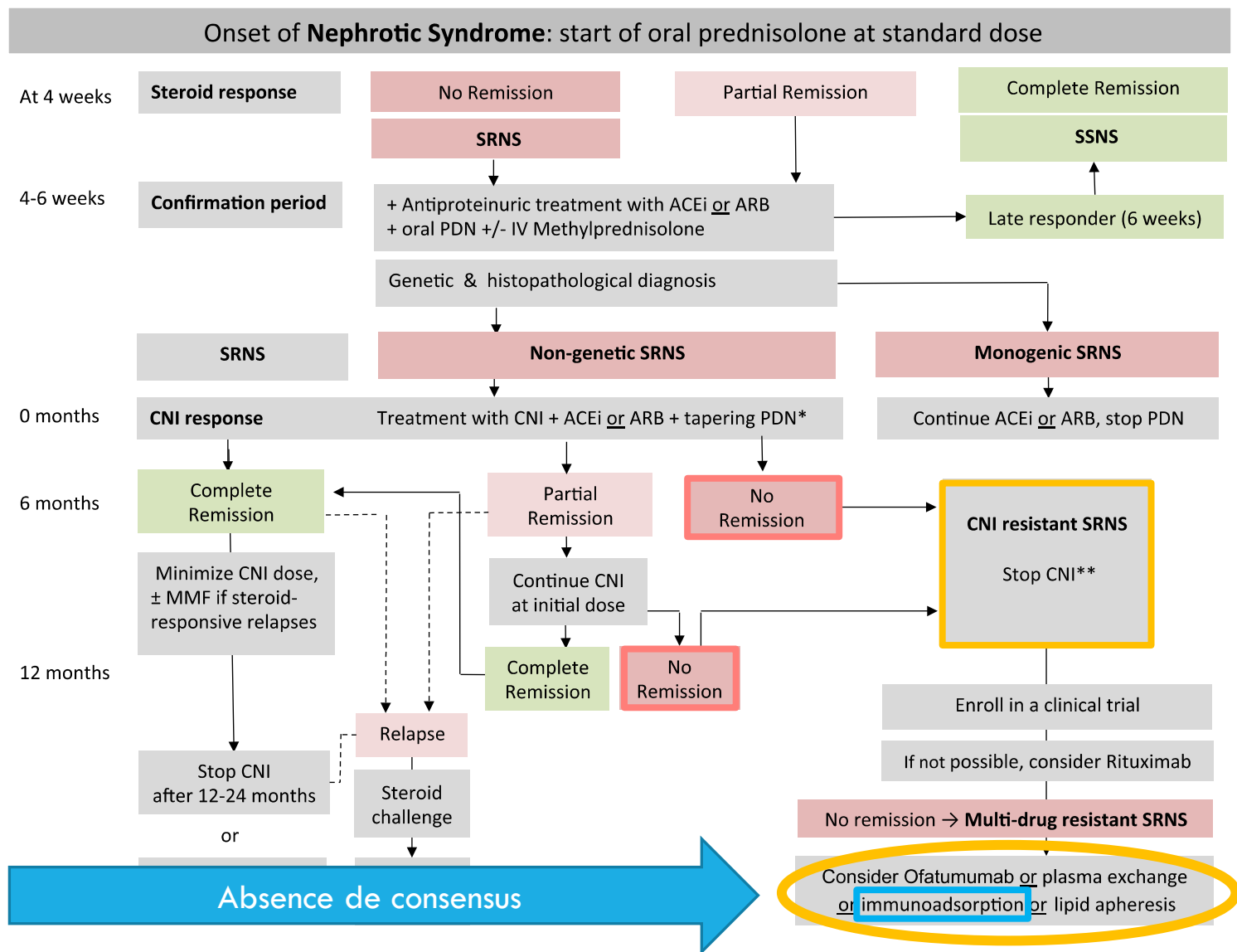
Service de Néphrologie pédiatrique - Hôpital Robert Debré

*Centre coordinateur du centre de référence du Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'enfant et de l'adulte
(CRMRS SNI)*

theresa.kwon@aphp.fr



STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LE SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT



LE S. NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE, UNE MALADIE AUTO-IMMUNE AVEC UN FACTEUR CIRCULANT?

Hypothèse d'une implication des lymphocytes T et B :

Efficacité des traitements immunosuppresseurs ++

Hypothèse d'un facteur circulant :

Transmission maternelle de protéinurie à un nouveau-né Lagrue 1991

Rechute après transplantation rénale Hoyer 1972

Effet bénéfique de la plasmaphérèse Cochat 1993, Ginsburg 1997, Feld 1998

Efficacité de l'immunoabsorption Dantal 1994, 1998

Très récemment : mise en évidence d'autoAc anti Nephrine

Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology, Watt and al, JASN nov 2021

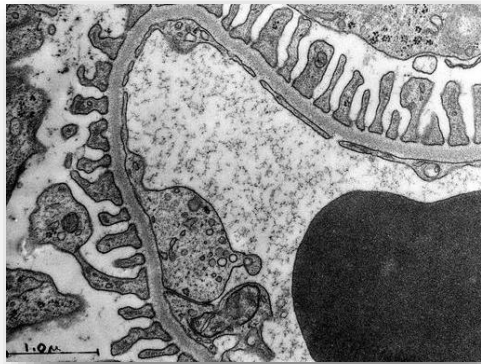
LE S. NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE, UNE MALADIE AUTO-IMMUNE AVEC UN FACTEUR CIRCULANT?

Hypothèse d'une implication des lymphocytes T et B :

- Efficacité des traitements immunosuppresseurs ++

Hypothèse d'un facteur circulant :

- Transmission maternelle de protéinurie à un nouveau-né *Lagrué 1991*
- Rechute après transplantation rénale *Hoyer 1972*
- Effet bénéfique de la plasmaphérèse *Cochat 1993, Ginsburg 1997, Feld 1998*
- Efficacité de l'immunoabsorption *Dantal 1994, 1998*



Très récemment : mise en évidence d'autoAc anti Nephrine

Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology, Watt and al, JASN nov 2021

BUT DE L'ÉTUDE

Analyse de l'évolution d'une cohorte de patients pédiatriques :

Avec un syndrome néphrotique multi-résistant

Traités par immunoadsorption (IgIA)

DÉFINITIONS : CORTICO-RÉSISTANCE

Cortico-résistance primaire :

- Absence de rémission complète malgré 4 semaines de traitement par prednisonne/prednisolone à dose standard.
- Confirmée à 6 semaines en l'absence de rémission après methylprednisolone IV et/ou poursuite de prednisonne/prednisolone orale.

Cortico-résistance secondaire :

- Patients avec cortico-sensibilité initiale, développant secondairement un SN cortico-résistant lors de rechute(s) ultérieure(s).

DÉFINITIONS : MULTI-RÉSISTANCE

Résistance aux anti-calcineurines (CNI):

Absence de rémission complète après 6 mois de ttt par CNI, avec des doses adéquates et/ou des taux ajustés.

Multi-résistance

Absence de rémission complète après 12 mois de 2 ttt distincts et de mécanismes d'action différents et à dose standard.

Résistance précoce aux CNI :

Absence de rémission, même partielle après 1 à 6 mois de traitement bien conduit par les CNI.

MÉTHODE

20 patients (génétique négative)

Traités par l'association : **IgIA** et **IVIg**

Suivie d'une **déplétion B** après obtention d'une rémission

Entre 2012 et 2021

Etude monocentrique rétrospective

Critère de jugement principal :

Rémission de la protéinurie (**uPCr < 0,05 g/mmol**)

PROTOCOLE D'IMMUNO-ADSORPTION

Colonnes : IgG (Therasorb, Ig flex, Life18, Miltenyi Biotec)

Épuration : IgG, IgM, IgA
 Immune complexes
 IgG fragments

Volume traité : x2 volume sanguin par séance

Retrait de 0,5 g d'IgG par cycle

Substitution 0,3-0,5 g/kg d'IVIg après chaque séance

Voie d'abord :

- Cathéter veineux central
- Fistule artério veineuse
- 1 patient par VVP

PROTOCOLE D'IMMUNO- ADSORPTION

Nombre de séances :

- 1 série de 10 séances en 2 semaines
- Puis selon l'évolution de la protéinurie

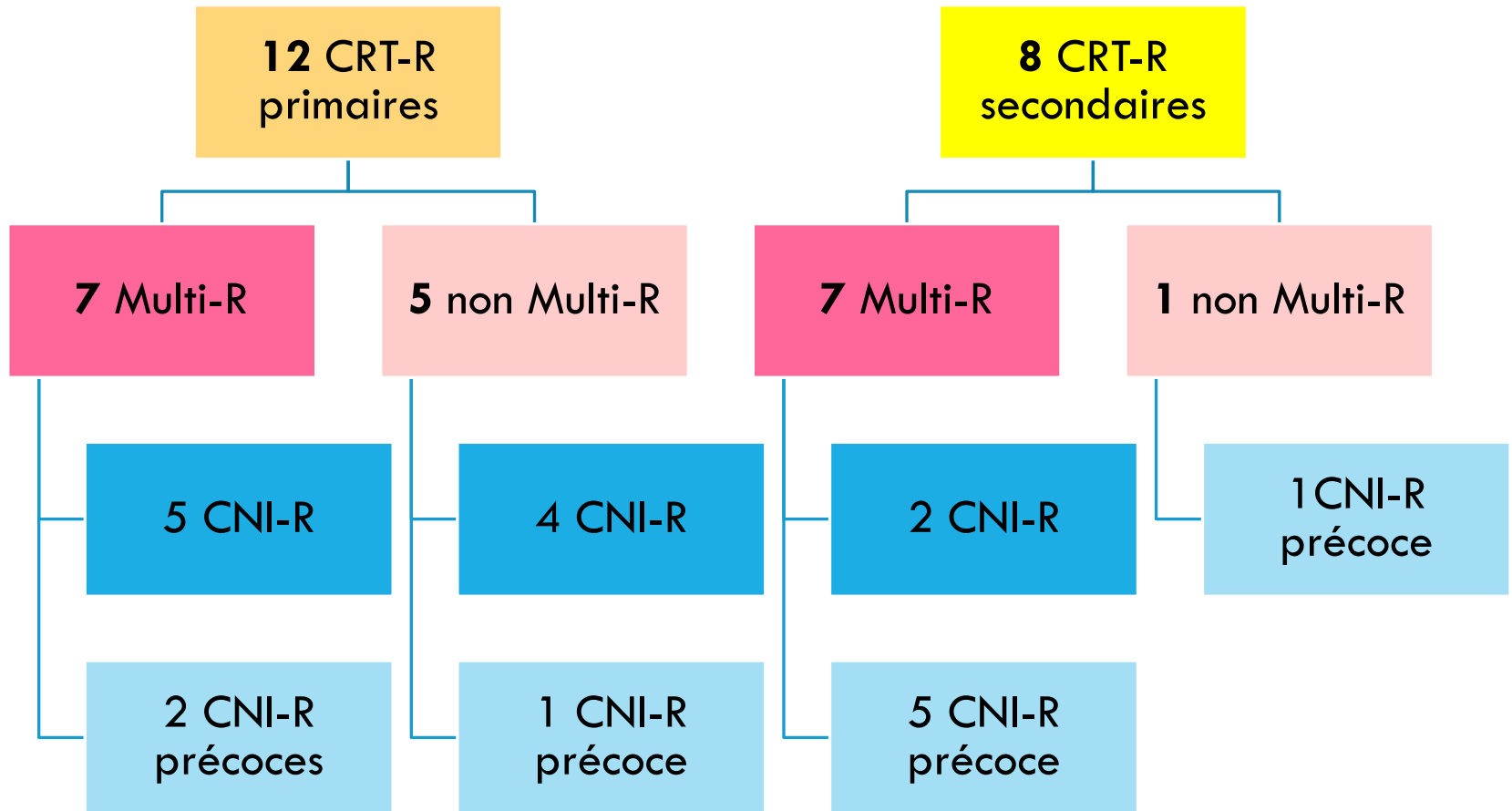
Fréquence :

- ≥ 5 séances/semaine les deux 1^{ères} semaines
- Puis selon l'évolution de la protéinurie :
 - Diminution progressive
 - Intensification

Déplétion B :

- Traitement par **Ac anti CD20** dès l'obtention d'une rémission

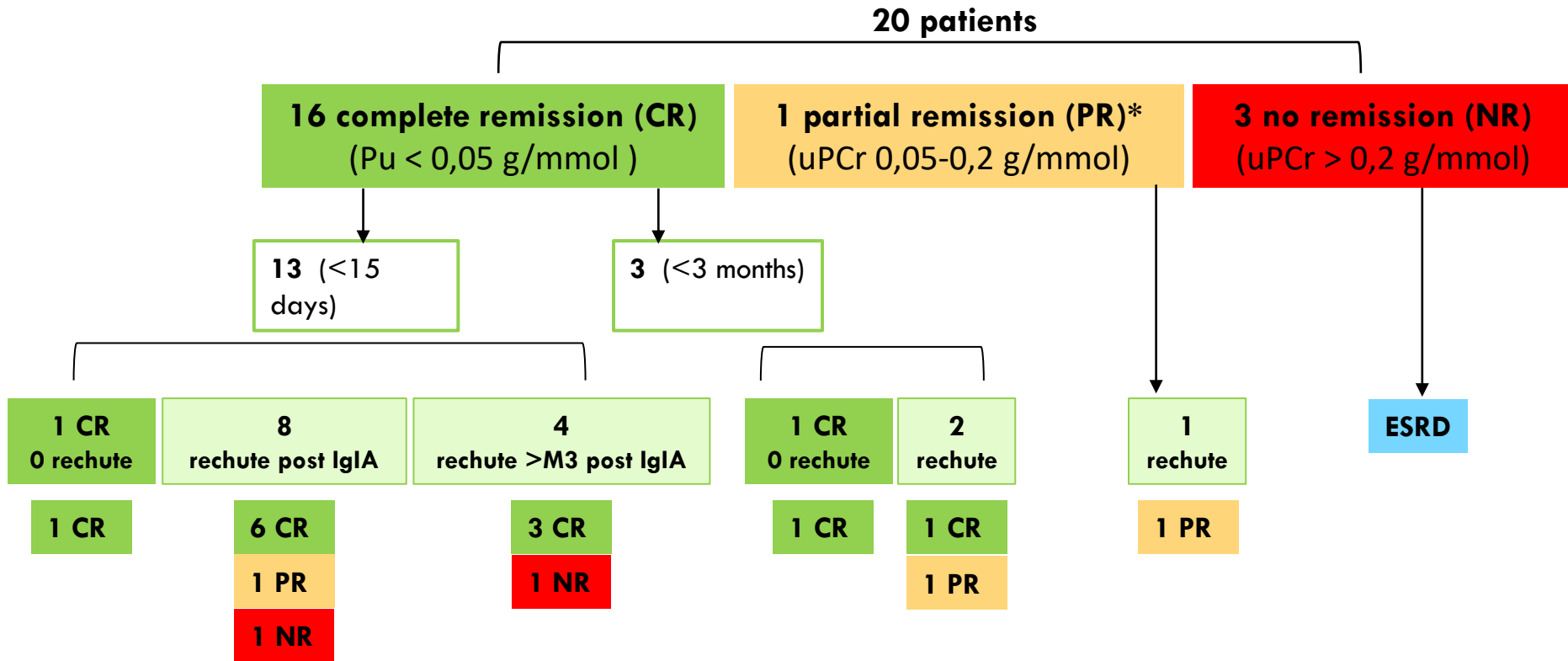
FLOW CHART



CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

Sex ratio	1
Age at diagnosis (years) (mean \pm SD)	8,5 \pm 5,0
Age at IgIA initiation (years) (mean \pm SD)	13,2 \pm 4,7
Mean delay between diagnosis and IgIA initiation (years \pm SD)	5,0 \pm 5,7
Renal biopsy (nb, %)	17 (85%)
Previous treatments (nb of patients,%)	
Steroids (oral/iv)	20 (100%)
CNI	20 (100%)
MMF	12 (60%)
Cyclophosphamide	5 (25%)
Anti-CD20 +/- IgIV	9 (45%)
Elmisol/Ergamisol/Levamisol	6 (30%)
Others (IFN, plasmapheresis, etc)	2 (10%)

EVOLUTION POST IGIA



* Apol1 +

Complete rémission stable post IgA	: 5 patients/17	(29%)
Rechute à l'arrêt ou à l'espacement des IgA	: 12 patients/17	(71%)

EVOLUTION POST IGIA – NOMBRE DE SÉANCES

20 patients

16 complete remission (CR)
(Pu < 0,05 g/mmol)

1 partial remission (PR)*
(uPCr 0,05-0,2 g/mmol)

Nombre de séances

/ 17 patients
(ayant répondu aux IgIA)

1 série

2 (12%)

≥ 2 séries (<3 mois)

9 (53%)

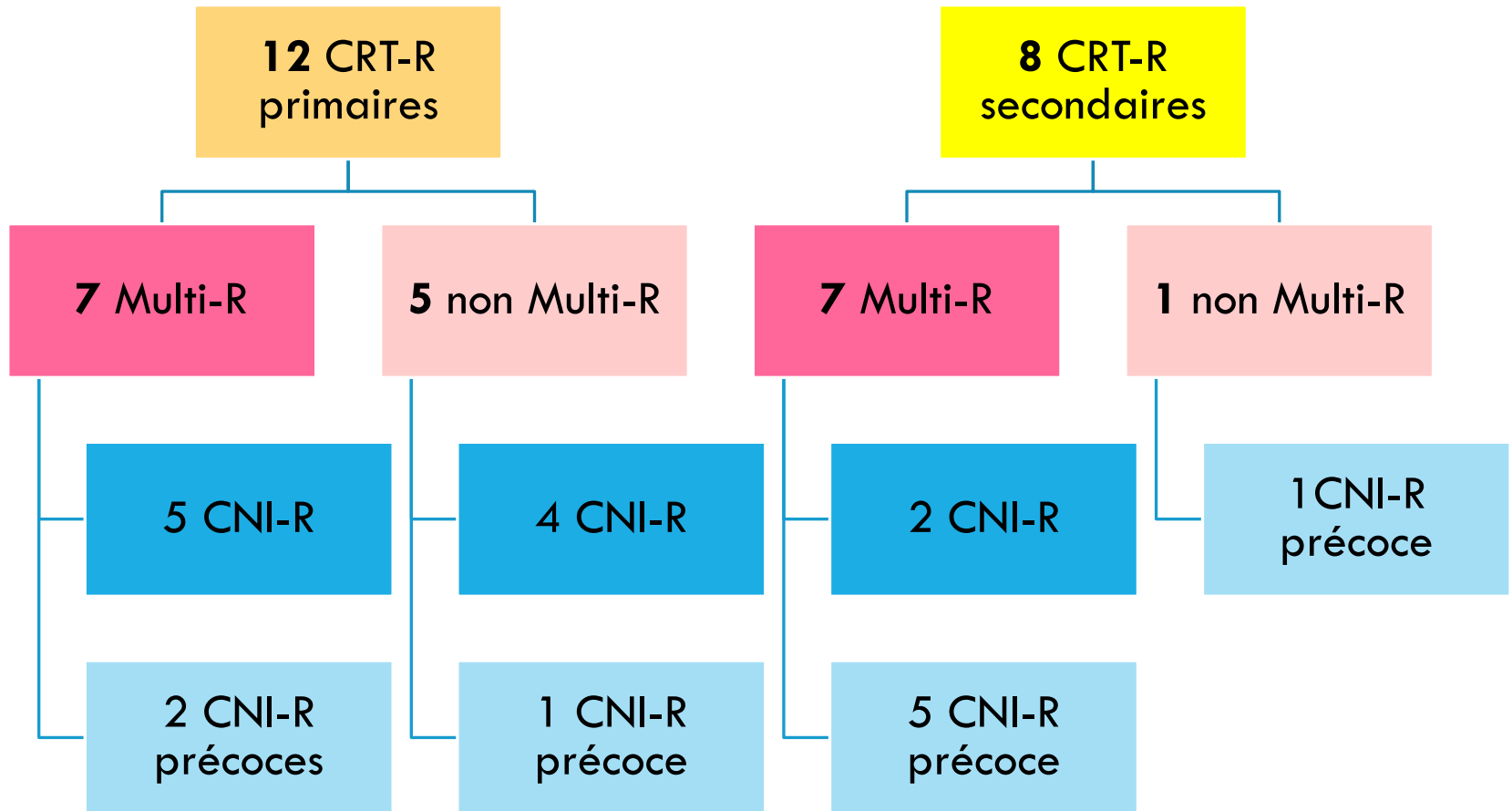
≥ 2 séries (> 3 mois)

6 (35%)

CNI pendant et post IgIA : arrêt dans les semaines suivant la rémission

Déplétion B avec Ac anti-CD20, après obtention de la rémission

ÉVOLUTION POST IGIA



ÉVOLUTION POST IGIA

**12 CRT-R
primaires**

7 CR \leq 15J

1 CR $>$ 15-30J

1 PR

3 NR

1 CR stable post IA
8 rechutes post IA
2 en rémission sans IA à M3

**8 CRT-R
secondaires**

6 CR \leq 15J

2 CR $>$ 15-30J

4 CR stable post IA
4 rechutes post IA
6 en rémission sans IA à M3

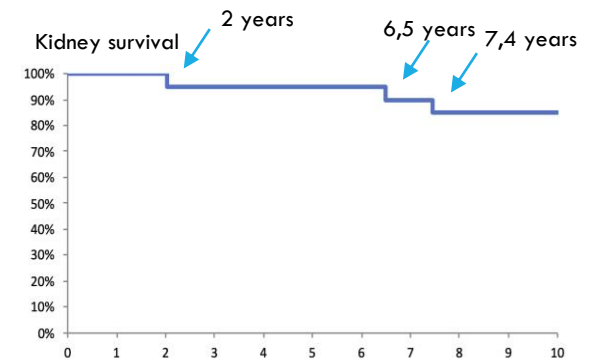
SUIVI À LONG TERME

Evolution	/ 20 patients
Rémission complète	12 (60%)
sans ttt ou ACE inhibitors	8
avec ttt immunosuppresseur	4
Rémission partielle	3 (15%)
sans ttt ou ACE inhibitors	3
Protéinurie persistante	2 (10%)
sans ttt ou ACE inhibitors	1
avec ttt immunosuppresseur	1
ESRD	3 (15%)
Transplantation rénale	1

9 DFG normal
2 CKD stade 2 ← Rémission complète
CKD stade 2 ← Rémission partielle
CKD stade 3 ← Protéinurie persistante

} **75%** des patients
(73% sans IS)

Durée moyenne de suivi : 45 mois (+/- 27)



Delay between IgA initiation and hemodialysis start (years)

CONCLUSION



Efficacité des IgA pour induire une rémission chez les enfants avec syndrome néphrotique cortico et multi-résistant.

≈ 70% des patients ont présenté une rechute malgré une déplétion B efficace.

Une partie significative des patients ayant été mis en rémission ont présenté une dépendance aux IgA pour se maintenir en rémission.

De nouveaux traitements doivent être envisagés pour maintenir cette rémission.

75% des patients sont en rémission complète ou partielle au dernier suivi

73% d'entre eux sans traitement immunosuppresseur

PERSPECTIVES

Etude rétrospective nationale
multicentrique

Etude sur l'efficacité des IgA et sa
place dans la stratégie thérapeutique