



Aphérèse thérapeutique en neurologie pédiatrique

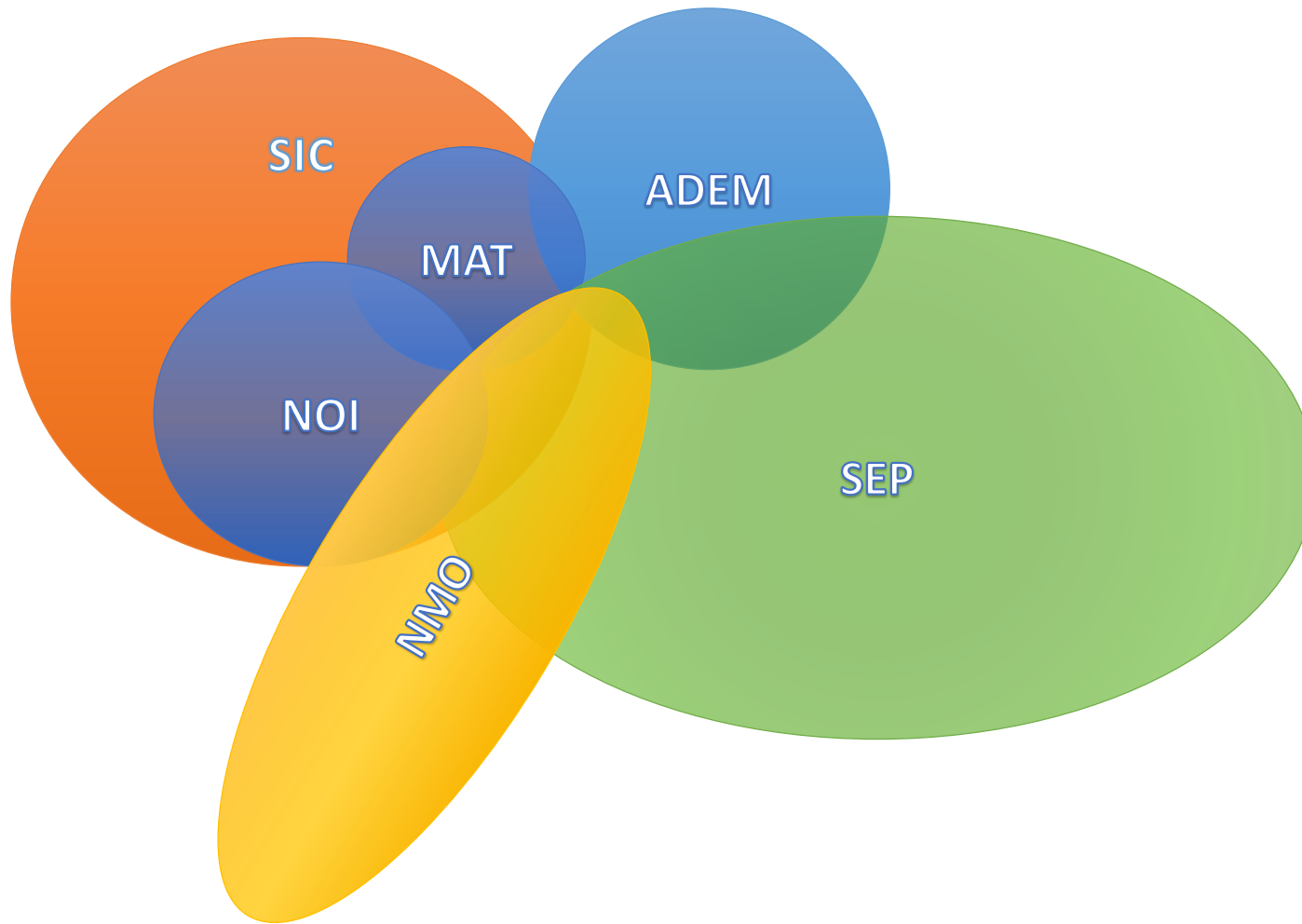
Marc Fila, néphrologie pédiatrique

Pierre Meyer, neurologie pédiatrique



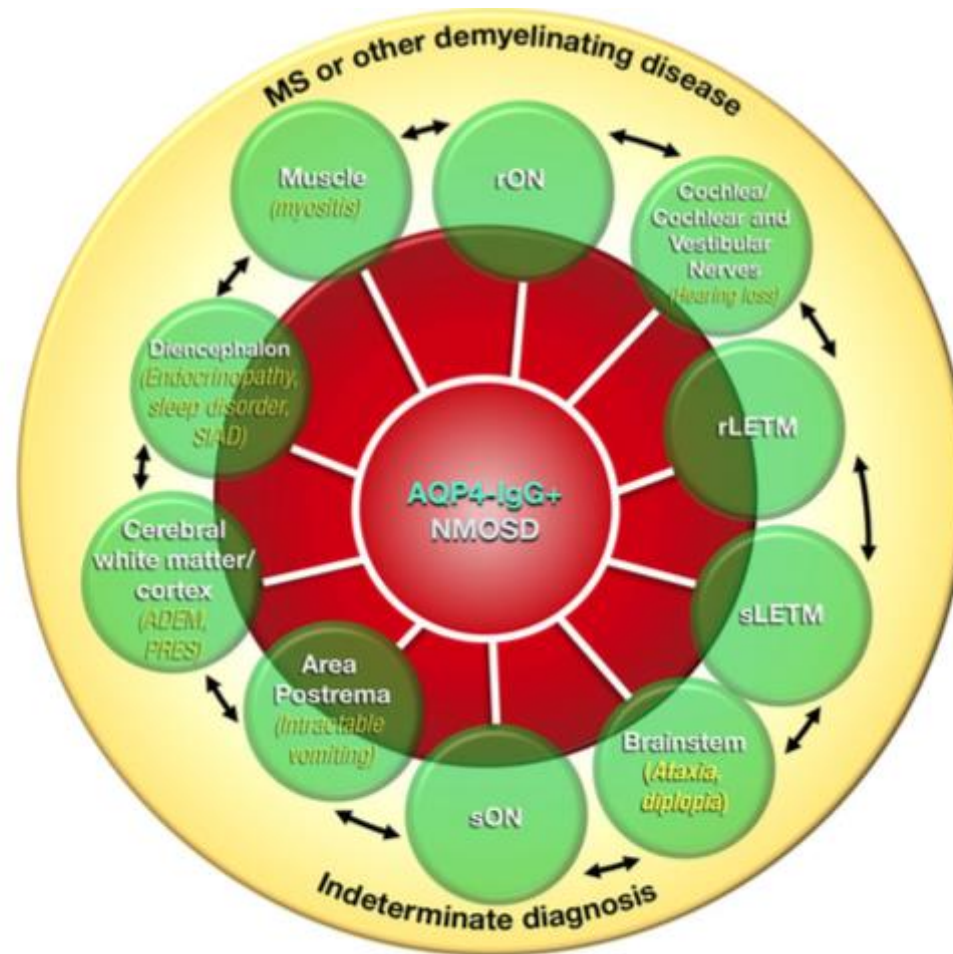
Nouveautés en pathologie neuro-inflammatoire pédiatrique

Pathologies neuro-inflammatoires chez l'enfant : un cadre qui évolue...

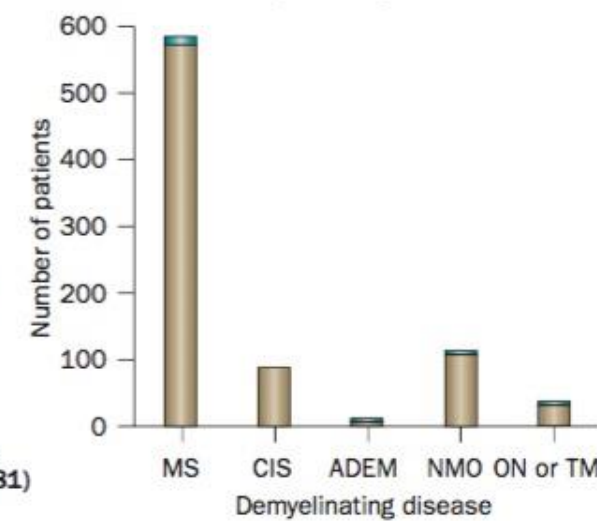
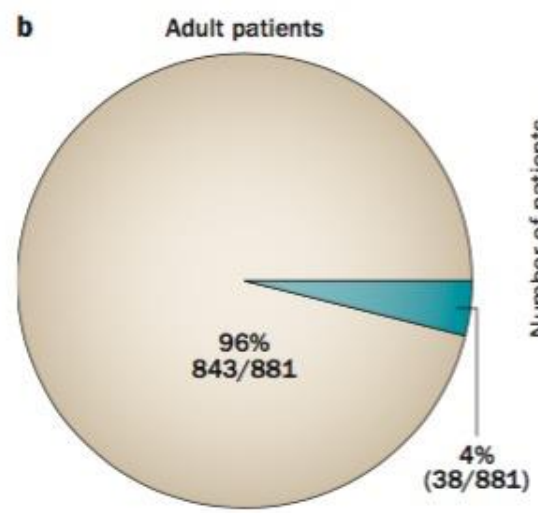
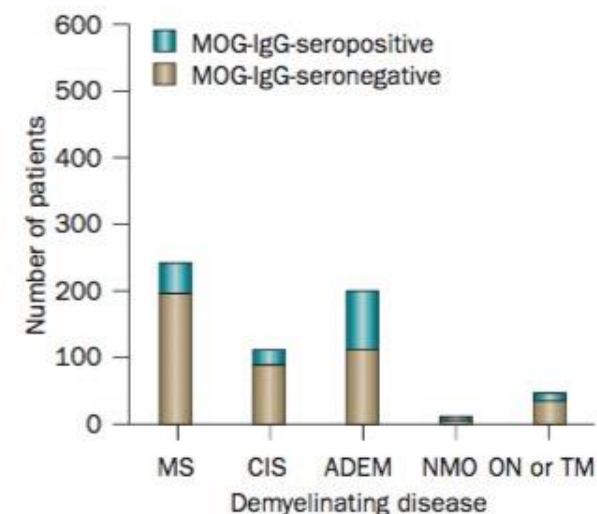
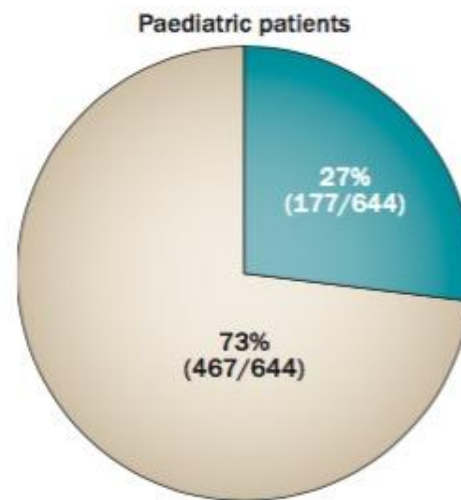
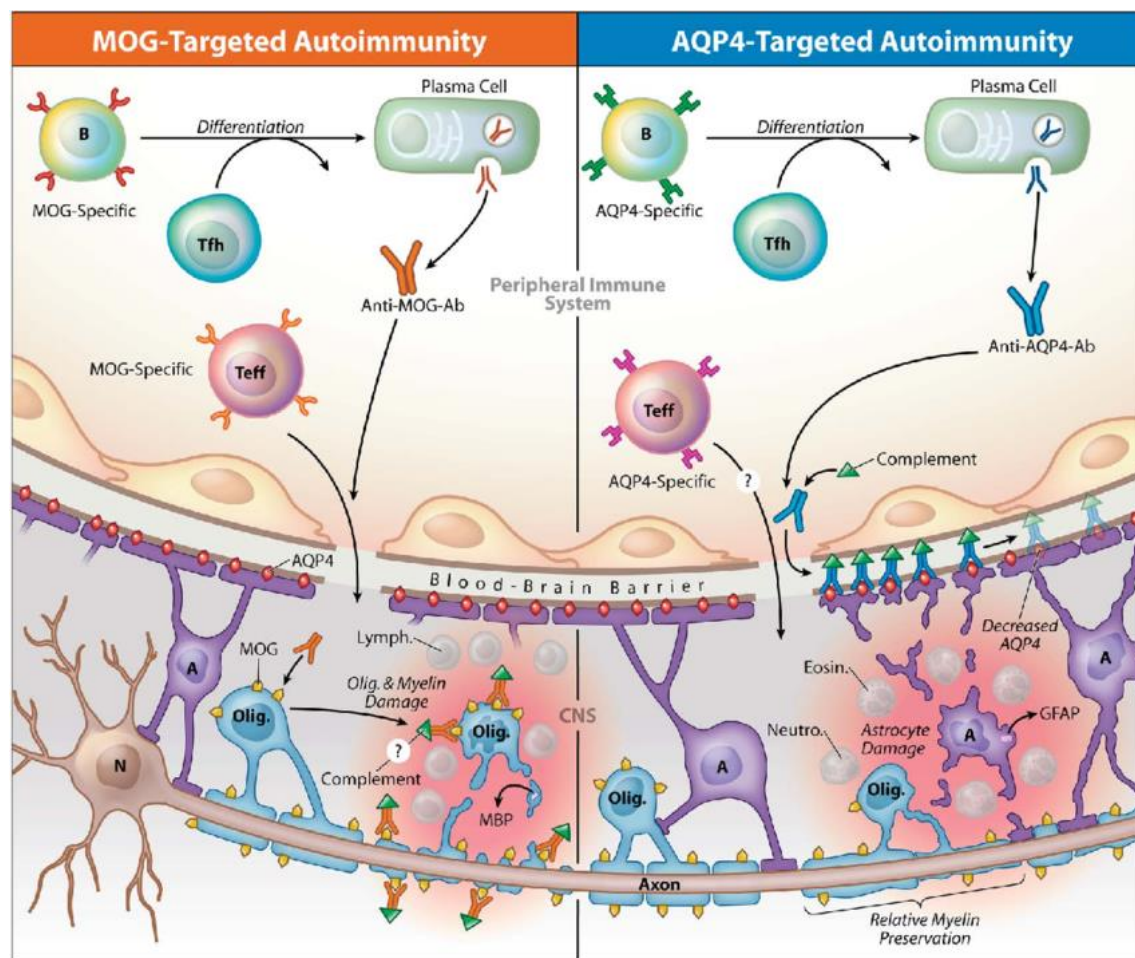


- SIC : syndrome isolé clinique
- MAT : myélite aiguë transverse
- NOI : névrite optique inflammatoire
- NMO : neuromyéélite optique
- ADEM : encéphalomyélite aiguë disséminée

Anticorps anti-AQP4 et neuromyelitis optica spectrum disorder



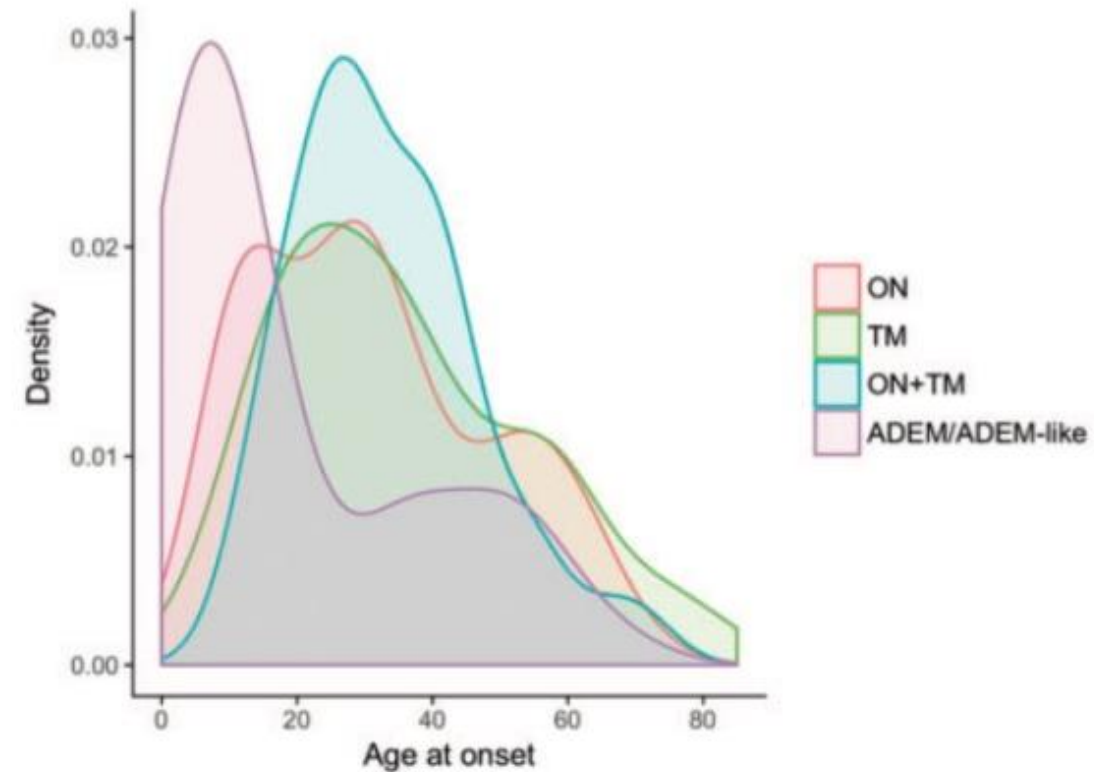
Anticorps anti-MOG : essentiellement chez l'enfant

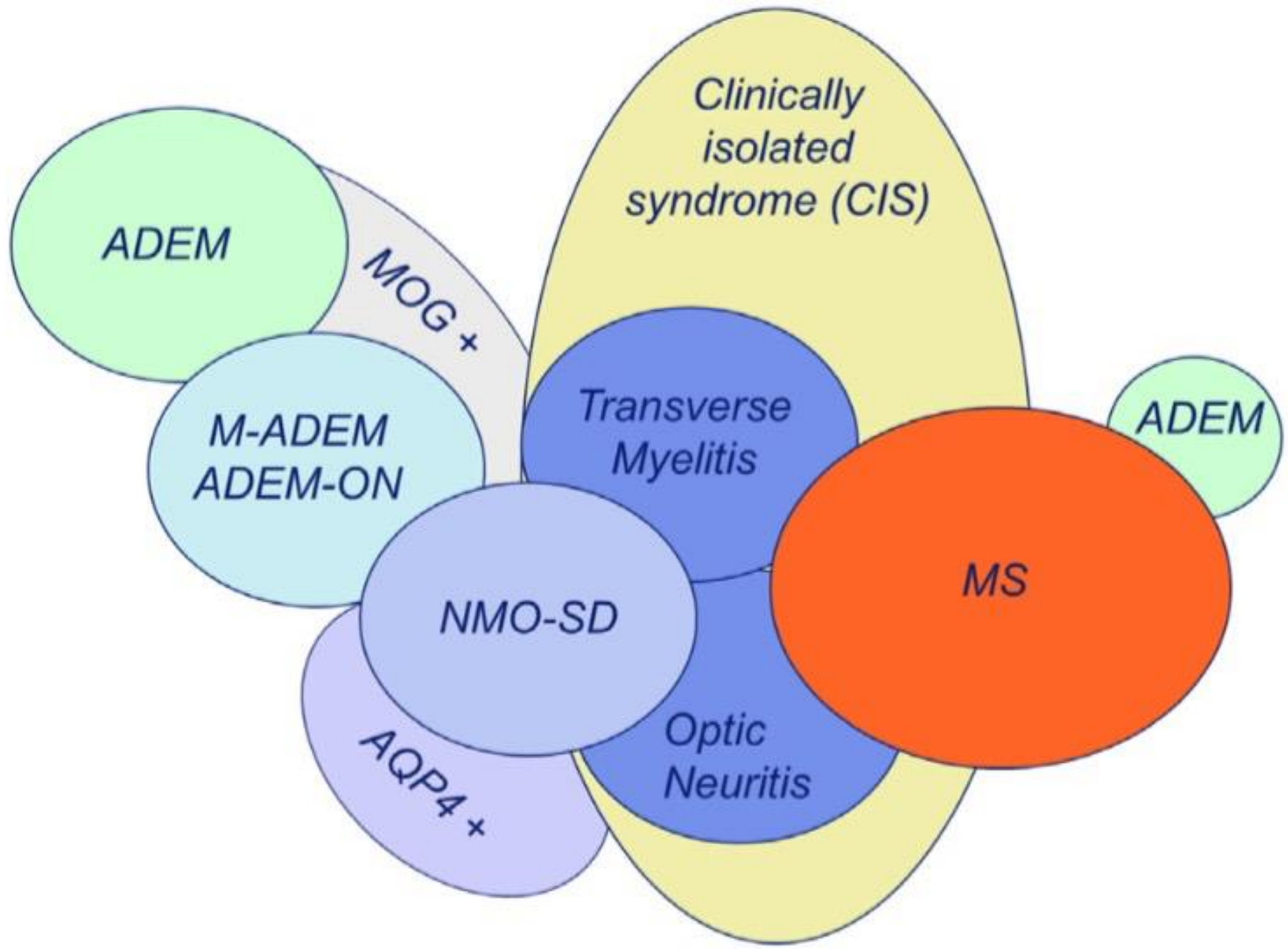


Pathologies à anticorps anti-MOG

- Autour de 30% des épisodes neuroinflammatoires de l'enfant
- Entre 30 et 50% de rechutes (surtout si plus âgés et taux persistant d'Ac)
- Le plus souvent évolution non SEP
- Rupture de la barrière hémato-encéphalique : intérêt de l'aphérèse thérapeutique ?

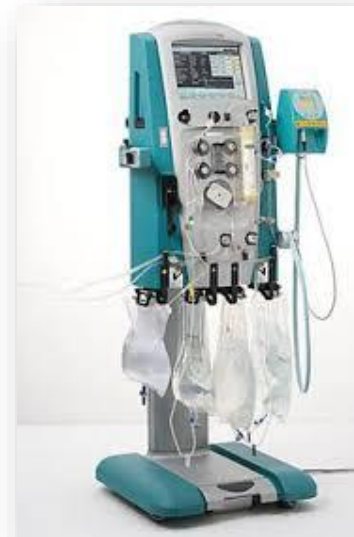
B Age at onset in distinct onset attack types







Indications de l'aphérèse thérapeutique en neuropédiatrie





« Indications » de l'aphérèse thérapeutique en neuropédiatrie



Indications IA/EP en neurologie: ASFA guidelines 2016 (*adultes*)

Table 1

Modality of therapeutic apheresis and indication category for neurologic disorders: guideline of American Society for Apheresis.

Disease	TA modality	Indication	Category
Acute disseminated encephalomyelitis	TPE	Steroid refractory	II
Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy/Guillain-Barré syndrome	TPE	Primary treatment After IVIG	I III
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	TPE		I
Dermatomyositis/polymyositis	TPE		IV
Hashimoto's encephalopathy: Steroidresponsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis	TPE		II
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	TPE		II
Multiple sclerosis	TPE	Acute inflammatory demyelinating	II
	IA	Acute inflammatory demyelinating	III
	TPE	Chronic progressive	III
Myasthenia gravis	TPE	Moderate-severe	I
		Pre-thymectomy	I
Neuromyelitis optica spectrum disorders	TPE	Acute	II
		Maintenance	III
N-methyl D-aspartate receptor antibody encephalitis	TPE		I
Paraneoplastic neurological syndromes	TPE		III
	IA		III
Paraproteinemic demyelinating neuropathies/chronic acquired demyelinating polyneuropathies	TPE	Anti-MAG neuropathy	III
	TPE	Multifocal Motor Neuropathy	IV
	TPE	IgG/IgA	I
	TPE	IgM	I
Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; Sydenham's chorea	TPE	Multiple myeloma	III
	IA	IgG/IgA/IgM	III
	TPE	PANDAS exacerbation	II
Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab	TPE	Sydenham's chorea, severe	III
			I
Stiff-person syndrome	TPE		III
Voltage-gated potassium channel antibodies	TPE		II

In guideline of American Society for Apheresis, the indication category is defined as follow, respectively; Category I: Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other treatments. Category II: Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other treatments. Category III: Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making should be individualized. Category IV: Disorders in which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful. IRB (Institutional Review Board) approval is desirable if apheresis treatment is undertaken in these circumstances.

TA, therapeutic apheresis; TPE, therapeutic plasma exchange; IA, immunoadsorption; IVIG, intravenous immunoglobulin; MAG, myelin-associated glycoprotein; PANDAS, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections.

Evidence based medicine chez l'enfant ?

- UN SEUL essai contrôlé randomisé (sans aveugle) en pédiatrie IgIV vs EP :
 - 41 enfants PRNA ventilés en réanimation
 - Diminution durée de ventilation 11 jours dans groupe EP vs 13 jours
 - Durée de séjour et récupération motrice à 1 mois identiques
- Petites séries ou cas cliniques, rétrospectif...
- Hétérogénéité des techniques (EP/IA)
- Rythme des EP/IA => Aucun consensus
- Problématique de maladies rares chez l'enfant

Atteintes du système nerveux périphérique

- **PRNA :**

- IgIV en 1^{ère} ligne
- EP utilisés chez les non-répondeurs

- **CIDP (polyradiculopathie démyélinisante chronique) :**

- Régime de traitement optimal mal défini chez l'enfant
- IgIV en 1^{ère} ligne
- Etudes rétrospectives contradictoires :
 - Mauvaise réponse si EP en 1^{ère} ligne chez l'enfant vs IgIV ou corticostéroïdes
 - Intérêt dans les formes sévères ou résistantes aux 1^{ères} lignes thérapeutiques

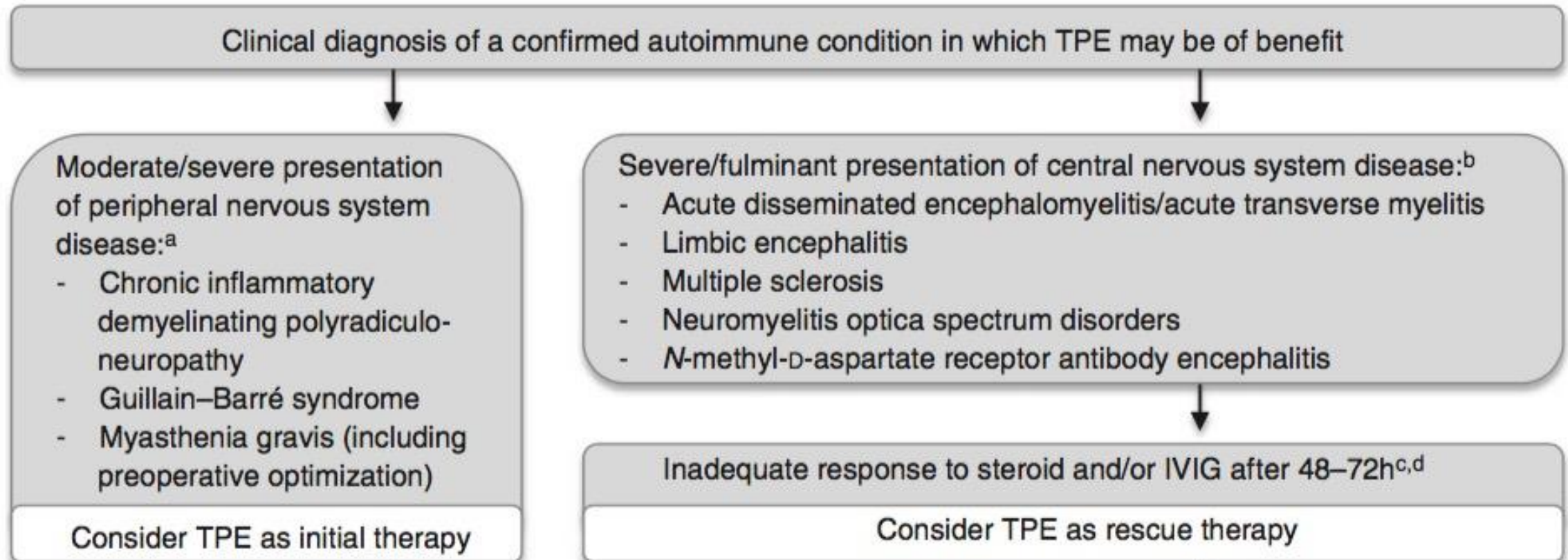
Atteintes du système nerveux périphérique

- **Myasthénie auto-immune :**
 - Efficacité des EP/IA non démontrée chez l'enfant, mais plusieurs séries encourageantes (notamment IA dans formes à Ac anti-RACH)
 - Utilisés dans les crises myasthéniques ou en pré-opératoire
 - Intérêt en traitement d'entretien (en association ou non avec IgIV) par rapport aux IgIV seules

Atteintes du système nerveux central

- **Encéphalites à Ac anti-NMDAr :**
 - Meilleur pronostic si EP/IA réalisées précocement, associées aux corticoïdes
 - Formes à expression psychiatriques auraient un meilleur bénéfice que les formes catatoniques
- **Encéphalites limbiques :**
 - 2 cas pédiatriques pédiatriques d'encéphalites à anticorps anti-VGKC
- **ADEM/myélites aiguës transverses/SEP/NMOSD :**
 - Efficacité rapportée dans de petites séries
- **Syndromes neuropsychiatriques aigus pédiatriques (PANS) :**
 - EP et IgIV supérieurs à absence de traitement
 - Amélioration rapportée dans de petites séries

Proposition d'algorithme décisionnel



Par ailleurs, place des IA en lieu et place des EP prometteuse :

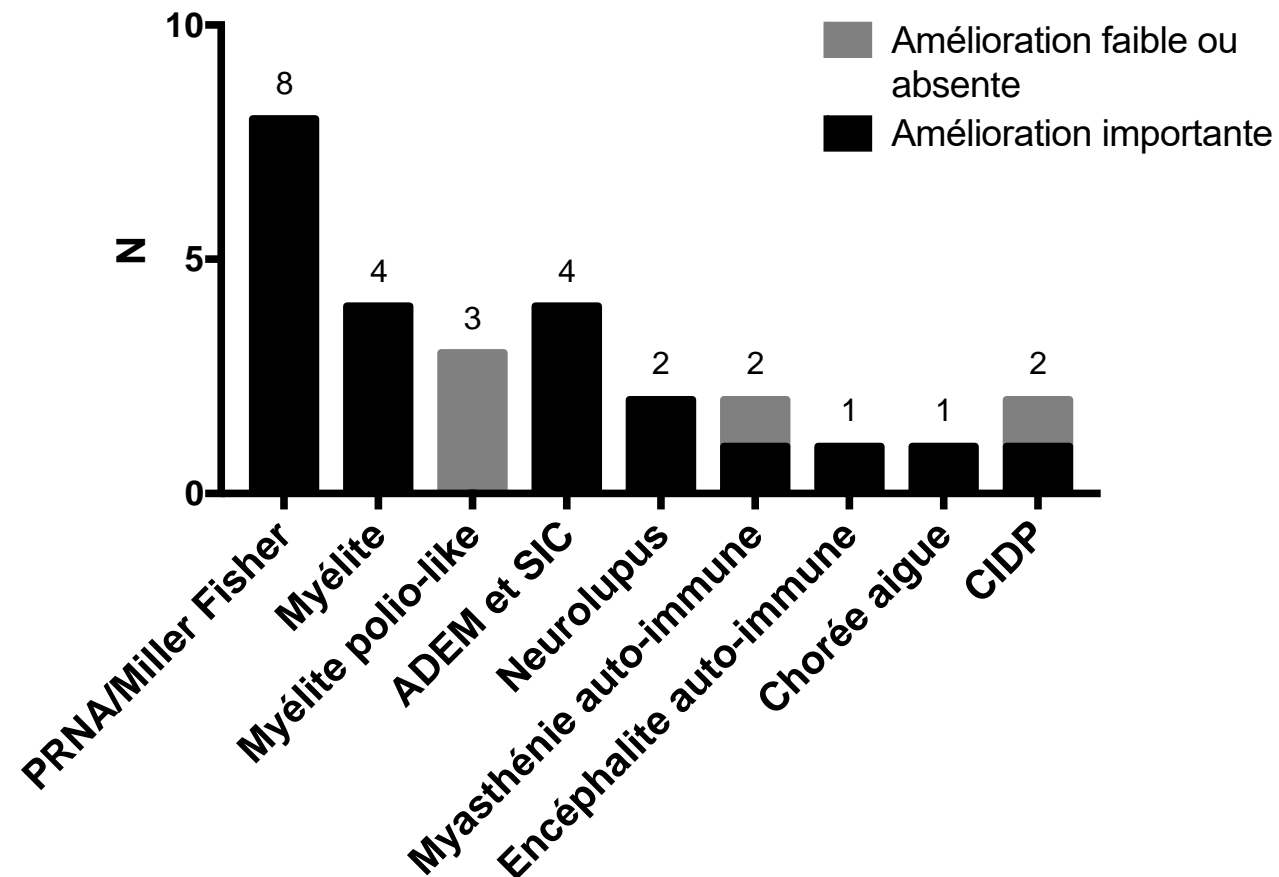
- Myasthénie avec Ac anti-R-Ach
- Encéphalite avec Ac anti-NMDAr

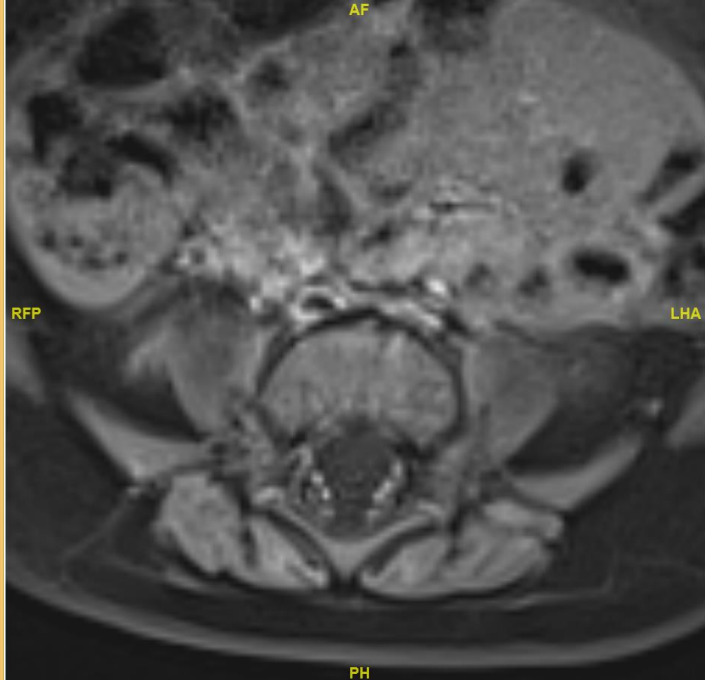


Aphérèse thérapeutique en neuropédiatrie : l'expérience montpelliéraine

Indications neurologie pédiatrique 2014-2018

- 7 échanges minimum
- Âge médian 8 ans (8 mois - 16 ans)
- Poids médian 30,2 kg (8,2 kg - 70 kg)
- Effets secondaires rares :
 - 1 thrombose sur KTC,
 - 4 troubles hémodynamiques modérés
 - 1 réaction au plasma

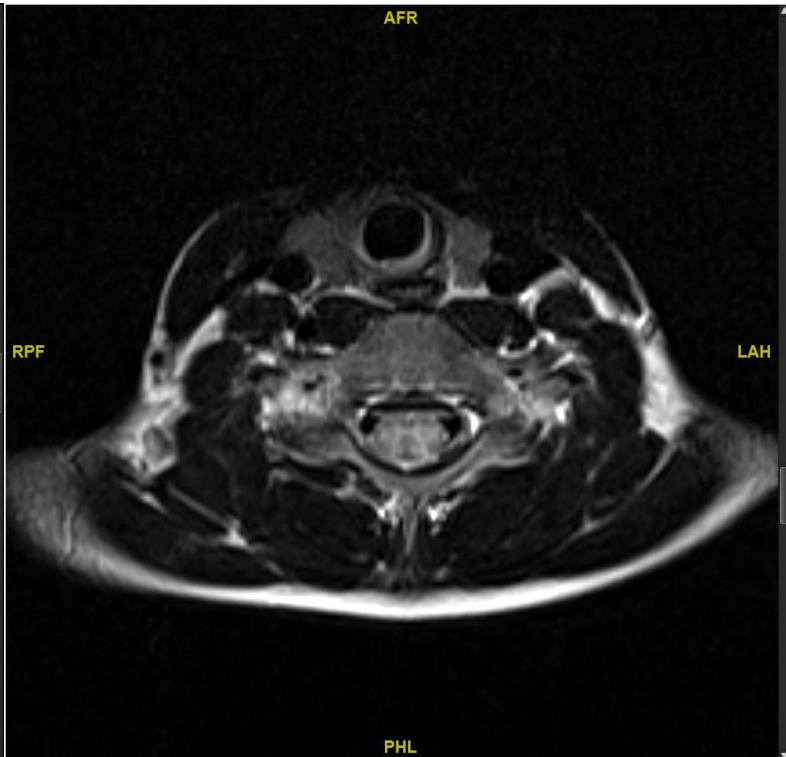
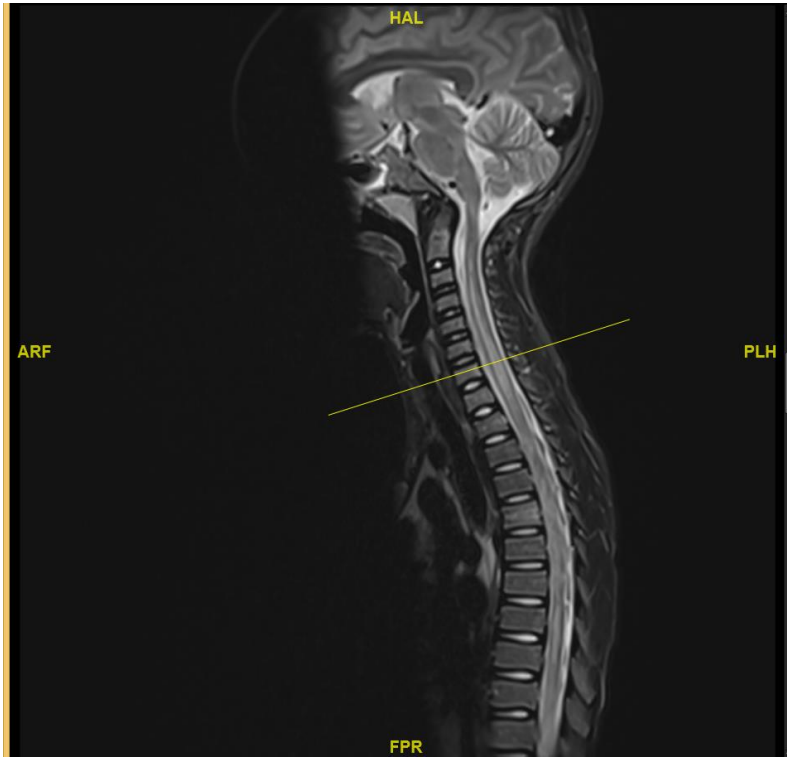


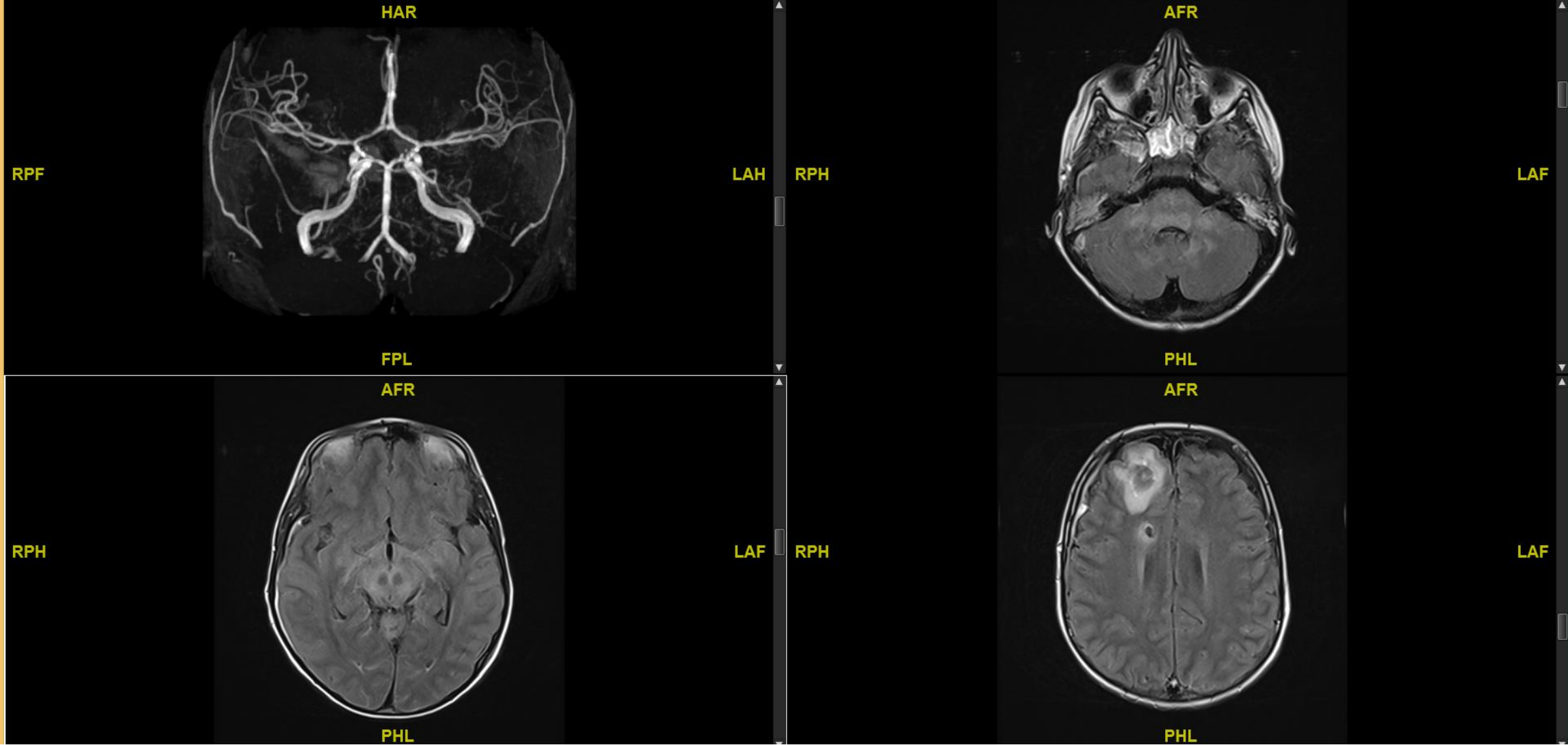


Fille 3 ans
PRNA

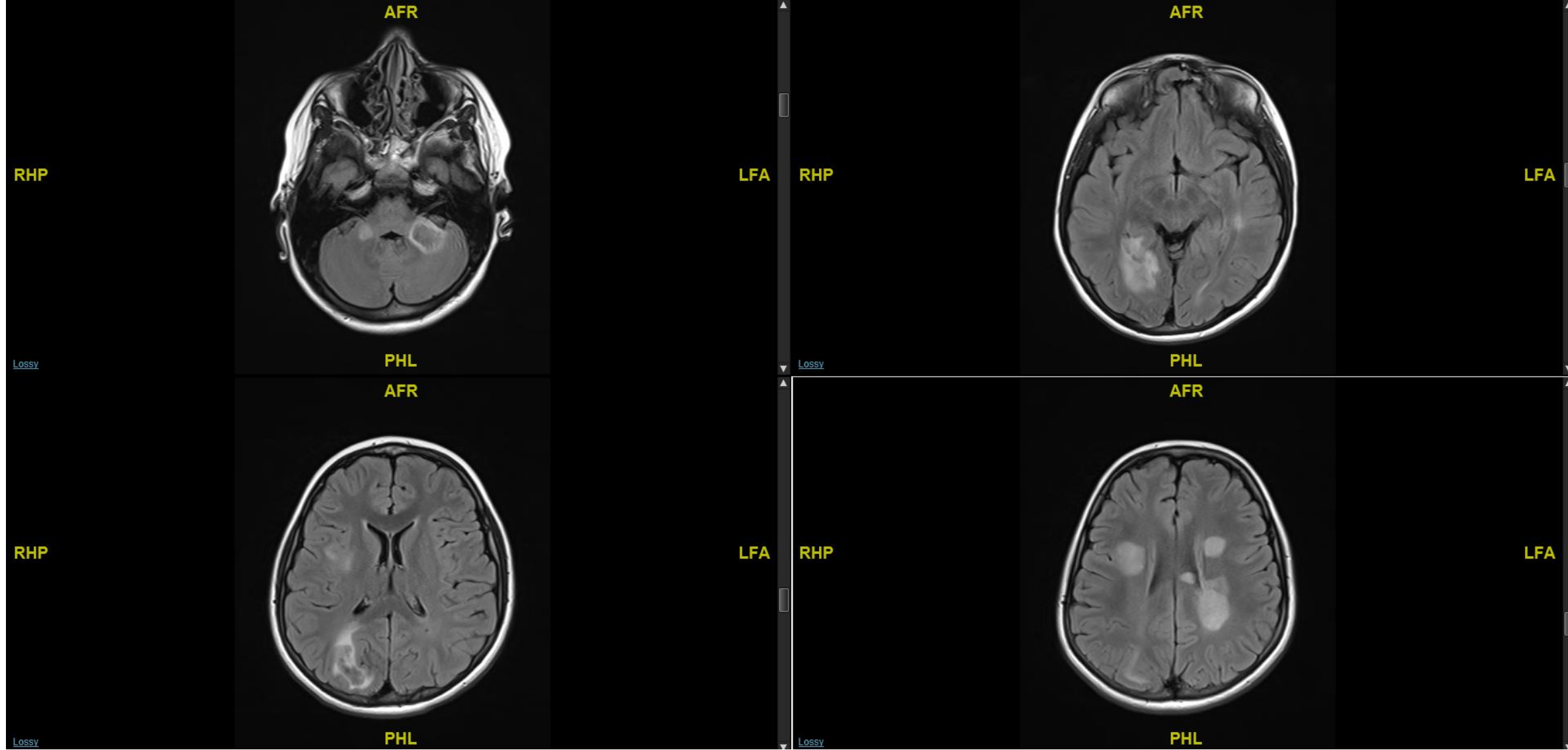


Garçon 12 ans
Myélite aiguë transverse



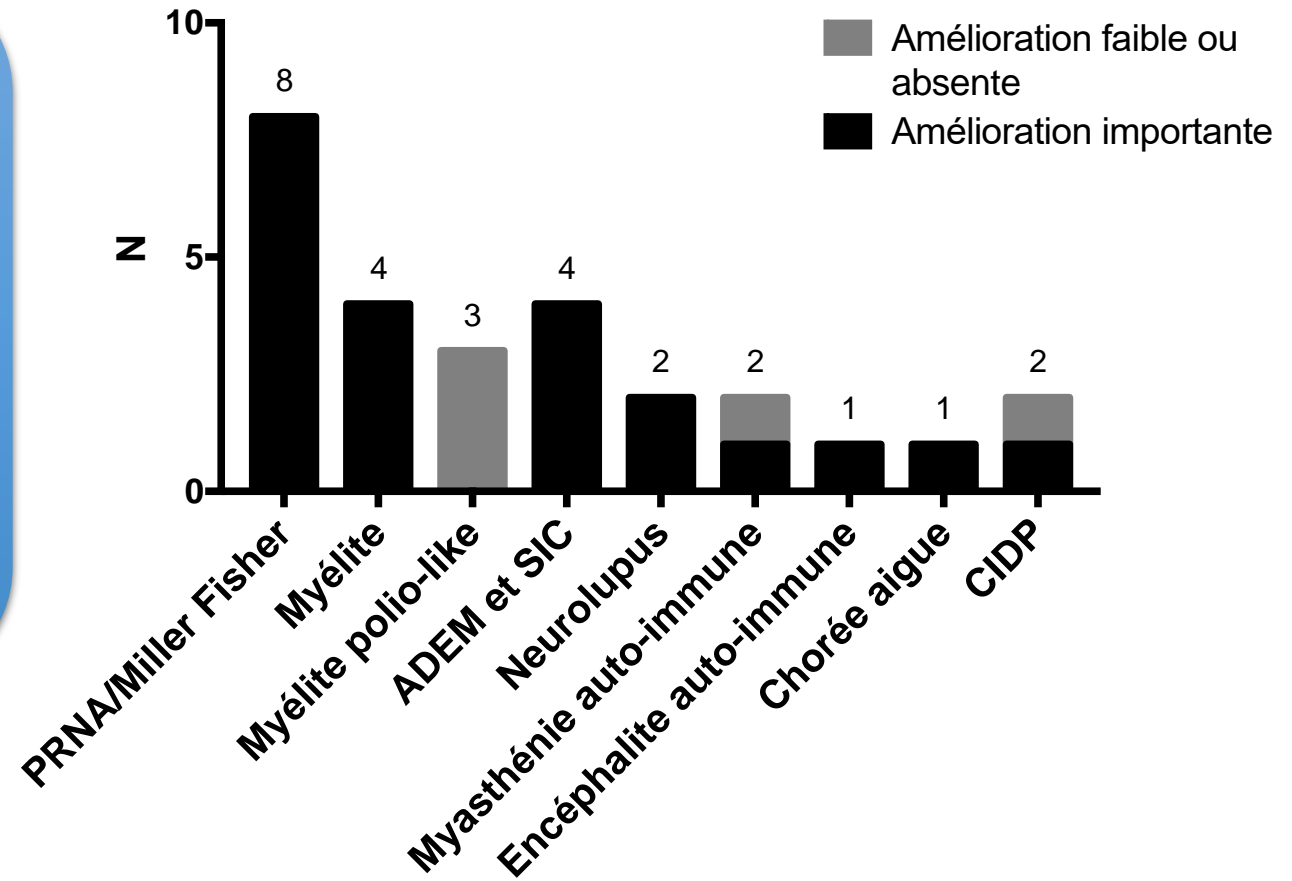


Garçon 12 ans
Neurolyupus



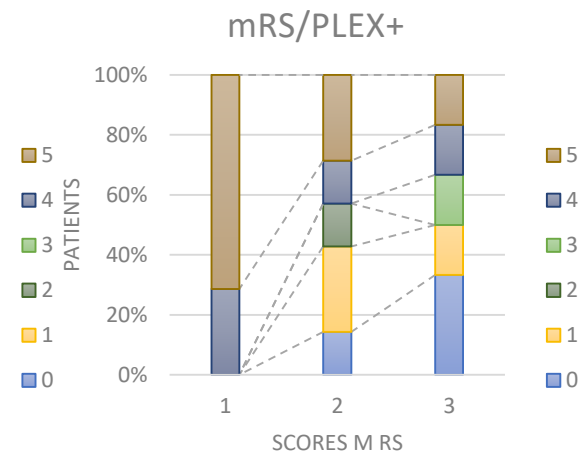
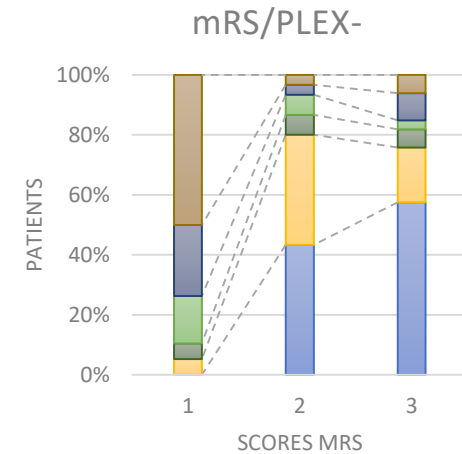
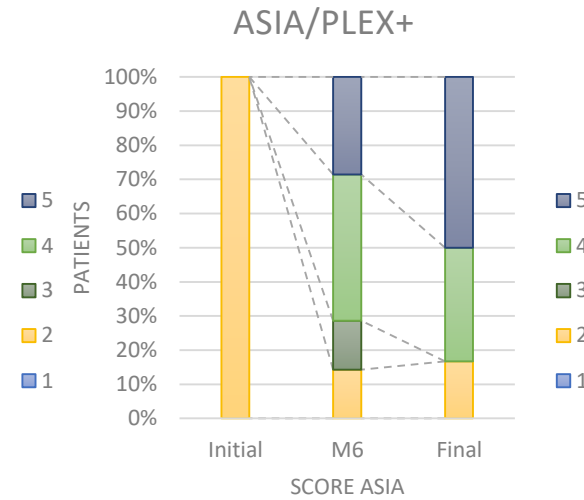
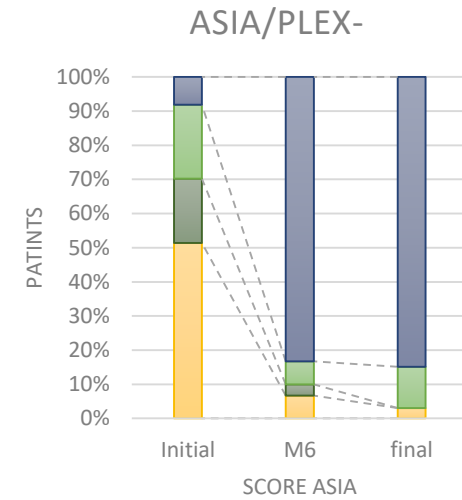
Garçon 9 ans
Syndrome isolé clinique (anti-MOG ?)

Une « impression » que nos patients ont une meilleure récupération clinique depuis la réalisation plus active et précoce des EP ces 6 dernières années (sentiment des neuropédiatres, rééducateurs, kiné)



Cas des myélites aiguës

- Etude rétrospective monocentrique 2000-2016
- 41 myélites aiguës pédiatriques (hors polio-like)
- Dont 7 EP :
 - Présentations cliniques initiales plus sévères
 - Pas de différence significative en terme de récupération à l'issue du suivi entre les groupes PLEX+ et PLEX-
- EP au moins aussi efficaces que corticoïdes et IgIV ?
- Scores cliniques peu adaptés



Cas des PRNA

- Etude rétrospective Montpellier-Toulouse
- 110 PRNA pédiatriques
- 7 EP : 100% de guérison
- Pas d'influence des modalités de traitement sur la guérison (1 ou plusieurs IgIV, associées ou non à EP)

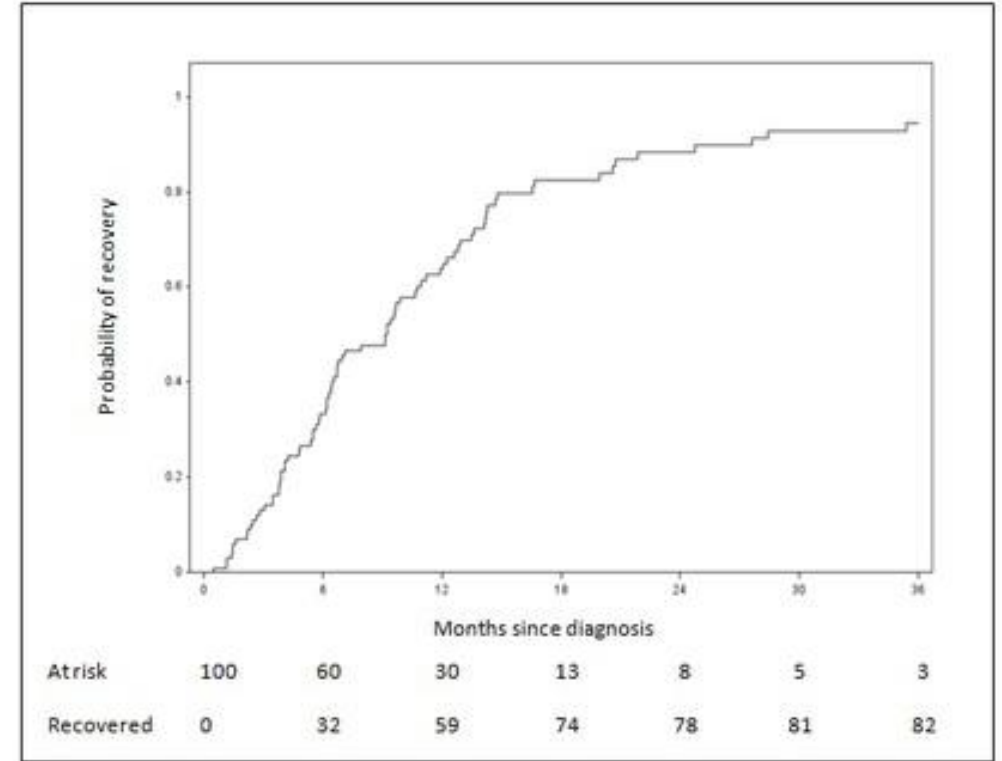
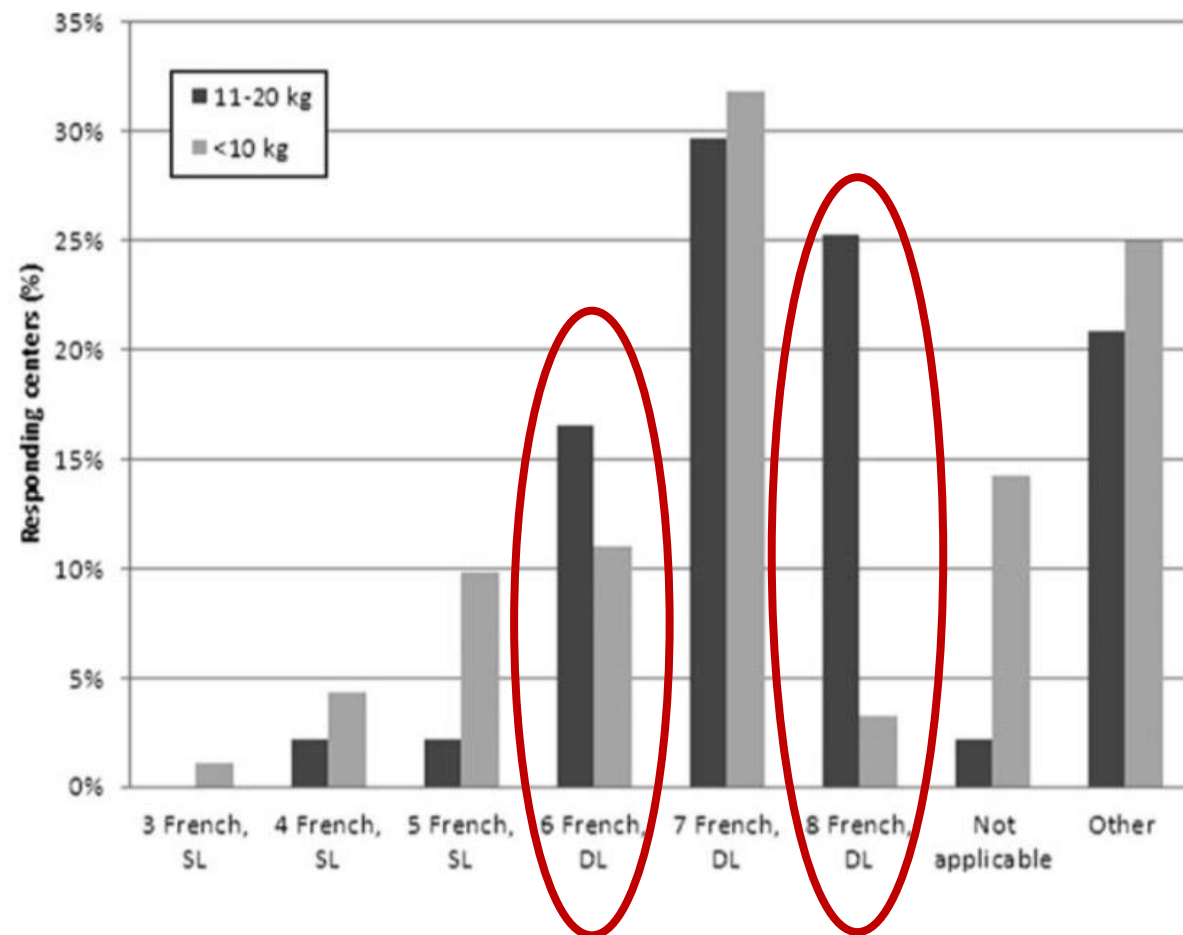


Figure 2. The Kaplan-Meier curve of recovery rate over time.

Particularités de la population pédiatrique

- Questionnaire international
- 90 centres apherèses thérapeutiques membres de l'AFSA
 - 40% des centres prennent en charge les moins de 12 mois
 - 36% n'ont pas de limite de poids
 - Médiane poids limite 6,3Kgs
- Le problème de la voie d'abord et du circuit extra corporel...



Conclusion

- Intérêt certain des aphères thérapeutiques en neurologie pédiatrique...

... qu'il est encore difficile à prouver !

- Des freins importants :
 - Petits effectifs
 - Absence d'essais contrôlés
 - Difficultés techniques (patients de petits poids, volume circuit extra corporel...) => nécessité de recours à des « centres experts »
 - Pratiques non harmonisées
 - Scores de suivi/critères de jugement souvent mal adaptés (scores adultes)
- Nécessité de **groupes de travail en collaboration étroite** neuropédiatrie/hémaphère : guidelines, uniformisation des pratiques