



HAL
open science

Description, évolution et génétique des atteintes neurologiques dans les cytopénies auto-immunes de l'enfant

Thomas Pincez

► **To cite this version:**

Thomas Pincez. Description, évolution et génétique des atteintes neurologiques dans les cytopénies auto-immunes de l'enfant. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01769894

HAL Id: dumas-01769894

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01769894v1>

Submitted on 18 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 76

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Description, évolution et génétique des atteintes neurologiques
dans les cytopénies auto-immunes de l'enfant

Présentée et soutenue publiquement
le 30 mai 2017

Par

Thomas PINCEZ

Né le 9 juillet 1988 à Fontainebleau (77)

Dirigée par Mme Le Professeur Judith Landman-Parker, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Bénédicte Neven, PU-PH..... Président

Mme Le Professeur Nadia Bahi-Buisson, PU-PH

Mme Le Docteur Nathalie Aladjidi, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

De sincères remerciements aux membres du jury pour avoir accepté d'en faire partie.

Au Pr Bénédicte Neven, pour avoir présidé ce Jury.

Au Pr Nadia Bahi-Buisson, pour avoir apporté son expertise neurologique.

Au Dr Nathalie Aladjidi, pour toute l'aide lors de la réalisation de ce travail et pour ses encouragements.

Au Pr Judith Landman-Parker, pour ses conseils avisés et pour avoir eu la chance de travailler ensemble.

Au Pr Hubert Ducou Le Pointe et au Dr Frédéric Rieux-Laucat pour leur aide à la réalisation de ce travail.

Merci à tous les soignants que j'ai pu côtoyer depuis le début de mes études, quelque soit leur fonction, qui m'ont apporté leur approche du soin et leurs compétences.

Aux nombreux pédiatres et non pédiatres qui ont participé de près ou de loin, parfois sans le savoir, à ma formation.

A Corinne, Loïc et Gudrun pour leur confiance.

A mes co-internes pour le partage tout au long de nos stages, lors de difficultés à l'hôpital et même en dehors.

A mes amis pour avoir été comme ils sont et pour les moments passés ensemble.

A Jérémie, compagnon d'(in)fortune.

A ma famille pour leur soutien infaillible et leur présence.

A Nadia et Alain, pour leur aide joyeuse.

A mon indéfectible grand-père et Anne-Marie.

A ma mère, pour avoir rendu tout cela possible.

A mon père, dispensé de relecture.

A Maïté surtout, pour tout, mais c'est un autre sujet.

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES ABREVIATIONS	3
1/ INTRODUCTION	4
1.1/ CYTOPENIES AUTO-IMMUNES DE L'ENFANT : DEFINITIONS ET EPIDEMIOLOGIE	4
1.1.1/ PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE.....	4
1.1.2/ ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE.....	5
1.1.3/ SYNDROME D'EVANS	5
1.2/ CYTOPENIES AUTO-IMMUNES ET DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS	6
1.2.1/ PHYSIOPATHOLOGIES DES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES	6
1.2.2/ CYTOPENIES AUTO-IMMUNES SECONDAIRES	8
1.2.3/ CYTOPENIES AUTO-IMMUNES ET GENETIQUE	11
1.3/ ATTEINTES NEUROLOGIQUES DANS LES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES	14
1.4/ OBJECTIF	15
2/ METHODES	16
2.1/ LE CENTRE DE REFERENCE DES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES DE L'ENFANT	16
2.2/ PATIENTS	16
2.2.1/ SELECTION DES PATIENTS	16
2.2.2/ RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES.....	17
2.2.3/ ANALYSES GENETIQUES.....	17
2.3/ DEFINITIONS	17
3/ RESULTATS	19
3.1/ DESCRIPTION DE LA POPULATION	19
3.1.1/ ATTEINTES HEMATOLOGIQUES.....	19
3.1.2/ MANIFESTATIONS NON NEUROLOGIQUES ASSOCIEES AUX CYTOPENIES.....	21
3.1.3/ IMMUNOBIOLOGIE.....	24
3.2/ ATTEINTES NEUROLOGIQUES	27
3.2.1/ DESCRIPTION CLINIQUE.....	27
3.2.2/ IMAGERIE CEREBRALE	30
3.2.3/ AUTRES EXAMENS PARACLINIQUES	31
3.2.4/ NEUROPATHOLOGIE.....	31
3.2.5/ TRAITEMENT ET EVOLUTION.....	33
3.2.5.1/ Traitement	33
3.2.5.2/ Evolution clinique	36
3.2.5.3/ Evolution radiologique.....	37
3.3/ BIOLOGIE MOLECULAIRE	39
4/ DISCUSSION	41
4.1/ EPIDEMIOLOGIE DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DANS LES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES	41
4.2/ CONTEXTE DE SURVENUE DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES	41
4.3/ ASPECTS CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES	43
4.4/ HISTOLOGIE ET DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES	44
4.5/ DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS SOUS-JACENTS ET PHYSIOPATHOLOGIE	45
4.6/ TRAITEMENT ET EVOLUTION	48
4.7/ IMPACT ET LIMITES DE CE TRAVAIL	49
4.8/ PROPOSITION DE CONDUITE A TENIR	50
5/ CONCLUSION	52
6/ BIBLIOGRAPHIE	53
7/ ANNEXES	59
7.1/ ANNEXE 1 : IMMUNOPHENOTYPAGE ET DOSAGE PONDERAL DES IMMUNOGLOBULINES	59
7.2/ ANNEXE 2 : IMAGERIES CEREBRALES	60
7.3/ ANNEXE 3 : BILAN ETIOLOGIQUE DES ATTEINTES NEUROLOGIQUES	63

Table des abréviations

Classées par ordre d'apparition dans le texte

Cytopénie auto-immune	CAI
Purpura thrombopénique immunologique	PTI
Anémie hémolytique auto-immune	AHAI
Syndrome d'Evans	SE
Neutropénie auto-immune	NAI
Immunoglobuline	Ig
Interleukine	IL
Lymphocytes T régulateur	Treg
Interféron- γ	IFN- γ
Transforming growth factor- β	TGF- β
Déficit immunitaire primitif	DIP
Lupus érythémateux systémique	LES
Syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité	ALPS
Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique	SHIP
Déficit immunitaire commun variable	DICV
Déficit immunitaire combiné	DIC
Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant	CEREVANCE
Séquençage nouvelle génération	NGS
CTLA-4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration	CHAI
LRBA deficiency with autoantibodies, regulatory T (Treg) cell defects, autoimmune infiltration, and enteropathy	LATAIE
Immunoglobulines intra-veineuse	IgIV
Hypertension intracrânienne	HTIC
Liquide céphalo-rachidien	LCR
Système nerveux central	SNC
Système nerveux périphérique	SNP

1/ Introduction

1.1/ Cytopénies auto-immunes de l'enfant : définitions et épidémiologie

Les cytopénies auto-immunes (CAI) comprennent dans ce travail le purpura thrombopénique immunologique (PTI), l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et le syndrome d'Evans (SE). Les neutropénies auto-immunes (NAI) isolées ne sont pas abordées ici, essentiellement pour des raisons méthodologiques, celles-ci sont colligées dans le centre de référence des NAI. Seuls ont été inclus ici les patients ayant un PTI, une AHAH ou un SE. Ainsi, le terme cytopénie auto-immune fait ici référence à ces trois pathologies, sans inclure les NAI.

1.1.1/ Purpura thrombopénique immunologique

Le PTI est défini comme une thrombopénie isolée d'origine périphérique, en l'absence d'autres causes pouvant en être à l'origine.¹ C'est donc un diagnostic d'exclusion, sans critère clinique ou biologique suffisamment robuste pour établir le diagnostic avec certitude. Et, contrairement à l'AHAI, l'origine immunologique de la thrombopénie n'a pas à être prouvée en raison de la faible performance des tests actuellement disponibles.²

Le seuil diagnostique du PTI a été fixé par la conférence de consensus de Vicenza en 2007 à 100 G/L en raison de la faible probabilité de développer une thrombopénie sévère entre 100-150 G/L et de la prévalence élevée de valeurs entre ces deux bornes chez des sujets sains de certaines ethnies.¹

Le saignement est le principal risque du PTI. Bien que celui-ci soit corrélé au taux de plaquettes, une thrombopénie profonde n'est pas synonyme d'hémorragie menaçante et c'est la gravité clinique du saignement qui définit la sévérité du PTI, indépendamment du taux de plaquettes.^{1,3} Suivant la durée d'évolution, on distingue un PTI aigu, persistant (3-12 mois) ou chronique (>12 mois).¹

Le PTI est la plus fréquente des CAI de l'enfant. L'incidence du PTI aigu en Europe est estimée entre 1,9 et 6,4 cas pour 100 000 enfants par année.⁴ Celle du PTI chronique est moins connue. La seule étude qui y est consacrée rapporte une incidence de 0,5 pour 100 000 enfants par an (avec une définition du PTI à moins de $150 \cdot 10^9$ plaquettes/L et chronique

au-delà de 6 mois d'évolution).⁵ L'étude épidémiologique de Moulis *et al.* rapporte une évolution vers un PTI persistant ou chronique dans 36% des cas incidents chez l'enfant.⁶ En France, l'incidence globale du PTI est estimée à environ 500-800 cas par an.⁷

1.1.2/ Anémie hémolytique auto-immune

L'AHAI est la principale cause d'anémie hémolytique d'origine extra-corpusculaire chez l'enfant et son installation est souvent brutale.⁸ Elle est définie par une anémie (-2 DS par rapport à la moyenne pour l'âge) d'origine périphérique (réticulocytes augmentés, même s'ils peuvent être normaux à la phase initiale) avec signes d'hémolyse (hyperbilirubinémie, haptoglobine effondrée ou indosable, LDH augmentés) et un test de Coombs direct (test direct à l'antiglobuline) positif.⁹ Ce dernier est crucial non seulement pour authentifier l'origine immunologique et poser le diagnostic d'AHAI mais également pour caractériser la nature du médiateur immun de la destruction érythrocytaire. Il s'agit principalement d'immunoglobuline (Ig) G, du composant C3d du complément (les deux pouvant être associés), d'IgM voire d'IgA. Ces anticorps (et/ou le fragment C3d) peuvent être détectés à chaud (+37°C) ou à froid (+4°C), distinction qui oriente l'enquête étiologique. Chez l'enfant, la majorité des AHAI sont à anticorps « chauds », représentant 73% de la cohorte de Aladjidi *et al.*⁹

L'incidence de l'AHAI chez l'enfant est peu connue. Elle était classiquement estimée à 0,2 cas par million d'habitant mais la dernière cohorte française retrouve 30 à 50 cas annuels⁸⁻¹¹.

1.1.3/ Syndrome d'Evans

Le SE est une pathologie immunologique dans laquelle globules rouges et plaquettes sont la cible d'une auto-immunité. Il a été décrit pour la première fois en 1951 lorsque Robert Evans fit le rapprochement entre AHAI et PTI. Quatorze des 24 patients qu'il rapporta associaient de manières différentes une atteinte des deux lignées : 4 présentant une AHAI avec thrombopénie sans purpura, 6 PTI avec auto-immunité anti-érythrocytaire sans hémolyse et 4 PTI et AHAI.¹² D'autres descriptions cliniques ont depuis suivi faisant suspecter une physiopathologie commune à ces deux pathologies et créant ainsi une entité, le SE, défini par la présence de ces deux atteintes. Il n'y a pas de critères diagnostiques

spécifiques du SE, sinon l'association des critères individuels du PTI et de l'AHAI. Une NAI est également présente dans environ 25% des cas de SE.⁷

Seulement cinq séries de SE ont été publiées en pédiatrie ; trois incluant uniquement une dizaine d'enfants chacune, une quatrième composée de 42 patients et la plus récente incluant 156 enfants avec un suivi prospectif multicentrique.^{7,13-16} L'épidémiologie du SE est donc imprécise et limitée par les biais de ces études. Cette dernière cohorte retrouvait une incidence de 10 cas de SE par an en France, à mettre en rapport avec les 500-800 cas annuels de PTI et 30-50 d'AHAI.⁷

Selon la cinétique d'apparition des cytopénies, sont arbitrairement distingués les SE simultanés ou séquentiels. Le seuil d'un mois d'évolution depuis la première atteinte hématologique est généralement retenu pour les différencier.⁷

La durée séparant les deux cytopénies peut être particulièrement prolongée. Il n'est pas rare qu'un patient développe une seconde atteinte des années après la première, parfois même après l'éventuelle disparition de la première CAI. La proportion d'enfants ayant une unique CAI et qui développe par la suite un SE dépend de la lignée initialement atteinte. Cette évolution concerne peu d'enfants avec un PTI. La proportion est estimée à 1,1% des PTI (aigus comme chroniques) par Moulis *et al.*^{6,15} Le risque spécifique en cas de PTI chronique n'est malheureusement pas connu. En revanche, parmi les enfants ayant une AHAI, une proportion plus importante développe un SE. Elle est de 37% dans la cohorte française, même si les estimations restent très variables au sein des autres études, s'échelonnant de 13 à 73%.^{9,11,13,14,16}

1.2/ Cytopénies auto-immunes et déficits immunitaires primitifs

1.2.1/ Physiopathologies des cytopénies auto-immunes

La quantité de cellules sanguines circulantes est maintenue à l'état physiologique dans un large intervalle par un équilibre entre la production et la destruction de celles-ci. Ces deux phases sont touchées dans la pathogénie des CAI et participent, dans des proportions variables, à la diminution du pool de cellules. Les physiopathologies des 3 CAI ont été historiquement étudiées séparément mais elles partagent de nombreux points communs.

PTI

Dans le PTI, le caractère pathologique des immunoglobulines a été démontré dès les expériences initiales de Harrington et Hollingsworth en 1951.¹⁷ Celles-ci ont depuis été caractérisées comme des IgG spécifiques des glycoprotéines de surface des plaquettes dont les principaux épitopes sont dans les protéines GPIIb/IIIa et GPIb/IX.¹⁸ La lyse des plaquettes opsonisées intervient principalement au niveau splénique, par la phagocytose macrophagique ou la cytotoxicité médiée par les anticorps des lymphocytes NK. La destruction est également centrale et une atteinte de la lignée mégacaryocytaire a été mise en évidence,¹⁹ vraisemblablement en raison de l'expression croissante des GPIIb/IIIa et GPIb/IX au fur et à mesure de la maturation, rendant les progéniteurs tardifs cibles des anticorps circulants.²⁰

Une activation des lymphocytes B auto-réactifs est responsable de cette auto-immunité humorale. Il a été montré que la sécrétion d'interleukine (IL)-17 est plus élevée chez les patients ayant un PTI que chez des témoins sains.^{21,22} L'immunité cellulaire participe également à cette auto-immunité *via* une cytotoxicité T-médiée.²³ Cette cytotoxicité est conduite par un répertoire lymphocytaire T oligoclonal qui a une balance Th1/Th2 déséquilibrée vers un profil Th1.^{24,25}

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont également impliqués dans la physiopathologie du PTI. Il a été montré que ceux-ci sont diminués chez les patients avec un PTI,^{26,27} anomalie semblant être corrigée par le RITUXIMAB.²⁴ Dans un modèle murin, 40% des souris déficientes en Treg ont développé un PTI.²⁸

Enfin, le complément joue probablement un rôle dans la physiopathologie du PTI.²⁹

AHAI

La physiopathologie de l'AHAI partage de nombreux points communs avec celle du PTI, bien que les approches choisies pour l'étudier aient parfois différenciées.

Le rôle pathogénique des anticorps a notamment été plus largement étudié dans l'AHAI que dans le PTI. Ceci en raison de l'efficacité des méthodes de caractérisation des anticorps de l'AHAI et de l'intérêt de cette caractérisation en pratique clinique, le type d'anticorps étant associé à des expressions cliniques particulières. Comme rappelé plus haut, la plupart des AHAI de l'enfant sont à anticorps « chauds », principalement des IgG, ciblant des épitopes du système Rh.³⁰ (à opposer aux agglutinines « froides » composées généralement d'IgM).

L'implication du complément a davantage été montré dans l'AHAI que dans le PTI. En effet, dans l'AHAI, il joue un rôle central dans la destruction des érythrocytes opsonisés, fortement activé par les IgG1 et IgG3.³¹

Les anomalies lymphocytaires sont semblables à celles retrouvées dans le PTI. Il a été montré la présence d'une activation T et B importante,³² une perte de la tolérance du soi,³³ et la présence de lymphocytes NK autoréactifs.³⁴ En revanche, à l'inverse du PTI, le profil cytokinique est déséquilibré vers une sécrétion accrue de cytokines de type Th2 (l'IL-2, IL-4, IL-12, IL-1) et Th17 (l'IL-17) au détriment de cytokines de type Th1 (interféron- γ (IFN- γ)).^{35,36} Pour finir, à l'instar du PTI, une diminution des lymphocytes Treg a été mise en évidence chez les patients ayant une AHAI.³⁷

SE

La physiopathologie propre au SE a été peu étudiée, notamment en raison de la rareté de la pathologie, à plus forte raison dans sa forme primitive. Seuls deux articles ont été consacrés aux mécanismes du SE.

Wang *et al.* ont mis en évidence chez six enfants ayant un SE un ratio de lymphocytes T CD4/CD8 altéré. Ils présentaient une diminution des lymphocytes T CD4+ et une augmentation des CD8+ comparé à des patients ayant un PTI et à des contrôles sains.³⁸

Karakantza *et al.* ont retrouvé ce déséquilibre chez un patient atteint d'un SE associé à une lymphopénie et un déficit en IgM.³⁹ Chez ce patient, le profil cytokinique retrouvait une abolition du taux de transforming growth factor- β (TGF- β) circulant et une augmentation des cytokines Th1 et Th2, sous traitement par DANAZOL. La splénectomie a permis chez lui une normalisation des taux de TGF- β , IL-2, IL-4, IL-10 et IFN- γ concomitante de la rémission clinique.

1.2.2/ Cytopénies auto-immunes secondaires

Chacune de ces trois CAI peut apparaître dans le cadre d'une maladie sous-jacente, définissant une CAI secondaire. La CAI peut parfois révéler cette pathologie voire la précéder de nombreuses années.

Quatre grands groupes de pathologies peuvent être associés aux CAI : les maladies auto-immunes, les déficits immunitaires primitifs (DIP), les pathologies hématologiques malignes et, pour l’AHAI, les infections.

PTI

La proportion de PTI secondaires n’est pas précisément connue mais vraisemblablement faible. Dans la cohorte américaine de Yong *et al.*, seulement 1,6% des PTI étaient secondaires, à chaque fois d’hémopathies malignes.⁴⁰ Celle de Moulis *et al.* rapporte une proportion en France de 2,4% de formes secondaires chez l’enfant. Les étiologies principales étant les DIP, le lupus érythémateux systémique (LES) et les cancers hématologiques.⁶ L’incidence du PTI secondaire augmente avec l’âge. Dans cette même étude il s’étend de 1,23% chez les moins de un an à 10,07% chez les 18-29 ans.

AHAI

L’AHAI est plus fréquemment une CAI secondaire. Dans la cohorte de Aladjidi *et al.*, 26% des cas de CAI étaient secondaires, dont 10% à une infection, 9% à un DIP et 7% à une maladie auto-immune. Comme évoqué plus haut, 37% de ces patients ont développé un SE, réduisant à 37% la proportion d’AHAI isolée.⁹ Ces valeurs sont imprécises pour des raisons essentiellement méthodologiques. En effet, l’AHAI peut être secondaire à un DIP déjà connu, auquel cas le patient n’est pas toujours inclus dans les bases de données d’AHAI.

Le Syndrome Lymphoprolifératif avec Auto-immunité (ALPS) est classiquement associé à l’AHAI. L’auto-immunité hématologique est présente cliniquement dans 23 à 51% des cas d’ALPS et peut précéder la lymphoprolifération.⁴¹⁻⁴³ La recherche d’ALPS devant une AHAI est recommandée par la Société d’Hématologie et d’Immunologie Pédiatrique (SHIP) *via* une recherche d’arguments cliniques (lymphoprolifération) et paracliniques (lymphocytes T doubles négatifs).^{9,44}

SE

Le caractère secondaire du SE est difficile à évaluer bien qu’il semble plus fréquent que pour les autres CAI. Il est classiquement rattaché à une pathologie auto-immune, en particulier à un LES, ou à un DIP.⁴⁴⁻⁴⁸

Les SE secondaires à un LES sont probablement rares chez l'enfant. A ce jour, le travail de plus grande ampleur réalisé sur cette question a étudié 850 enfants ayant un LES et n'a retrouvé un antécédent de SE que chez 1,3% d'entre eux.⁴⁸

Le SE est vraisemblablement plus souvent secondaire à un DIP, en particulier à un ALPS ou à un déficit immunitaire commun variable (DICV). Il s'intègre plus rarement à un déficit immunitaire combiné (DIC).

Le lien entre SE et ALPS est assez étroit. L'existence d'une auto-immunité hématologique est fréquente chez les patients atteints d'ALPS. A l'inverse, la proportion de patients présentant un SE avec un ALPS sous-jacent est moins précise. Dans un premier temps, une étude préliminaire de Teachey *et al.* a retrouvé une élévation des lymphocytes T doubles négatifs chez 6 des 12 patients étudiés, suggérant une proportion importante d'ALPS parmi ces patients.⁴⁹ Dans un deuxième temps, Seif *et al.* ont étudié dans 22 centres américains l'ensemble des patients remplissant les critères de SE et ont recherché chez eux un défaut d'apoptose FAS-dépendant. Parmi les 45 cas inclus, 21 (47%) répondaient aux critères diagnostiques de l'ALPS.⁴⁷ Dans un troisième temps, dans la cohorte de 156 patients ayant un SE du Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE), 3 présentaient un ALPS.⁷ Cette disparité peut s'expliquer en partie par des différences démographiques mais elle est principalement méthodologique : la première étude classant comme SE les patients ayant un PTI et un test de Coombs fortement positif, la seconde exigeant la présence d'une hémolyse associée.

Le DICV est principalement caractérisé par une susceptibilité aux infections et fréquemment associé à une auto-immunité (22-48% des cas chez l'adulte).⁵⁰ Cette dernière peut marquer l'entrée dans la pathologie avant l'apparition de l'hypogammaglobulinémie canonique et du défaut de réponse antigénique. Le DICV est fréquent avec une prévalence estimée entre 1/10000 et 1/50000.⁵¹⁻⁵³ Si la symptomatologie se déclare principalement chez l'adulte jeune (âge médian 19-28 ans),^{52,54} les cas pédiatriques ne sont pas rares : dans la cohorte européenne incluant 2212 patients, les premières manifestations du DICV sont apparues avant l'âge de 10 ans dans 33,7% des cas.⁵⁵ Le lien entre SE de l'enfant et DICV a été souligné dès les premières descriptions cliniques et pourrait varier selon l'âge des patients.⁵⁶ Savaşan *et al.* rapportent cinq cas d'hypogammaglobulinémies parmi sept enfants ayant un SE.⁵⁷ Michel *et al.* font état de quatre cas de DICV sur 68 adultes avec un SE.⁵⁸ Le développement d'un DICV a également été rapporté chez deux patients avec un PTI et deux autres avec une AHAI.⁵⁹

Les SE révélant d'authentiques ALPS ou DICV sont donc probablement rares chez l'enfant mais les formes frontières de ces deux DIP semblent plus fréquentes.⁶⁰⁻⁶² Dans la cohorte de Aladjidi *et al.*, seuls 10% des SE sont secondaires. Cependant, les situations où le SE est isolé, sans autre atteinte immunologique associée, représentent seulement 30% des cas.⁷ Les 60% restant présentent une dysimmunité. Celle-ci consiste principalement en une lymphoprolifération et une hypogammaglobulinémie même si d'autres associations dysimmunitaires plus rares ont été décrites (notamment des cas de néphrite interstitielle et diabète de type 1).^{7,15} Des formes frontières entre l'ALPS et le DICV existent également. Il a été décrit chez certains patients avec un ALPS une hypogammaglobulinémie et un déficit en lymphocytes B commutés, anomalies évocatrices de DICV.^{63,64} En conclusion, certains SE répondent aux critères diagnostiques d'ALPS ou de DICV. D'autres SE, probablement plus nombreux, présentent des anomalies dysimmunitaires évoquant un ALPS ou un DICV mais ne répondant pas aux critères diagnostiques existants. Seule l'étude génétique de ces formes de SE permettrait donc de poser un diagnostic.

1.2.3/ Cytopénies auto-immunes et génétique

Les phénotypes des patients ayant une CAI est très variable. La part imputable à la génétique dans ces pathologies est inconnue et vraisemblablement variable parmi les différents sous-groupes de CAI. La caractérisation génétique des CAI utilise deux approches.

D'une part l'identification de loci de susceptibilité dans les formes classiques et peu sévères. Dans celles-ci, la mise en évidence d'une cause monogénique est peu vraisemblable et l'origine probablement multifactorielle et polygénique.

D'autre part la recherche d'une cause monogénique dans les formes d'expression sévère, ce qui les rattacherait de ce fait à des DIP.

PTI

Dans le PTI, la première approche a principalement été utilisée. Le séquençage d'exome complet de 262 enfants avec un PTI a révélé la présence de variants de susceptibilité dans des gènes impliqués dans l'immunité cellulaire : *IFNA17*, *DGCR14*, *SMAD2* et *CD83*.⁶⁵ De même, une étude chez 12 adultes ayant un PTI primaire réfractaire a identifié par puce SNPs (polymorphisme d'un seul nucléotide) des polymorphismes propres à ces patients.⁶⁶

AHAI

Dans l'AHAI, la présence d'une composante génétique est suggérée par l'étude d'Aladjidi *et al.* dans la mesure où 20% des patients avaient une histoire familiale évocatrice (consanguinité et/ou dysimmunité familiale).⁹ La recherche d'une étiologie génétique sous-jacente à l'AHAI a suivi la même démarche que le PTI mais est moins approfondie actuellement. Comme vu plus haut, le profil cytokinique est déséquilibré avec une augmentation des cytokines Th2 et diminution de celles Th1. Des polymorphismes dans les gènes de ces cytokines ont été impliqués dans les variations de leurs taux sériques au sein de la population générale.⁶⁷ Toutefois, l'analyse de la distribution de ces polymorphismes chez 17 patients avec une AHAI n'a pas permis de retrouver d'association significative dans les gènes *TNF- α* , *IL-10* et *IL-12*.⁶⁸ *CTLA-4*, inhibiteur de l'activation lymphocytaire T, est un gène candidat à la prédisposition aux pathologies auto-immunes. Des polymorphismes sont associés au développement d'une AHAI secondaire à une leucémie lymphocytaire chronique mais ils n'ont pas été retrouvés associés à l'AHAI primaire.^{68,69}

SE

Le développement du séquençage nouvelle génération (NGS) est à l'origine de l'identification d'un nombre croissant de gènes responsables de DIP.⁷⁰ Certains gènes ont une variabilité phénotypique importante.^{61,71} Il n'y a pas d'étude génétique de cohorte de patient avec un SE. Comme évoqué plus haut, le SE tend à être rapproché de certains DIP (en particulier de l'ALPS et du DICV) même lorsqu'il ne remplit pas leurs critères diagnostiques. Ainsi, certains SE pourraient être dus à des mutations de gènes rattachés à l'ALPS, au DICV ou à d'autres DIP aux phénotypes proches récemment décrits.

L'ALPS, défini par des critères diagnostiques précis, est principalement lié à des mutations des gènes *FAS*, *FASLG* et *CASP10*. L'« ALPS-like » correspond à des formes dont la présentation clinique est comparable mais qui ne répondent pas aux critères diagnostiques de l'ALPS. Le nombre de gènes responsable d'« ALPS-like » est en augmentation avec notamment l'identification de mutations dans les gènes *LRBA* ou *IL12RB1*.^{44,72-74}

Le nombre de gènes responsables de DICV est également en augmentation. Il a récemment été rapporté la description de nouvelles mutations dans les gènes *IKZF1*, *NFKB1*, *STAT3*, *PIK3CD* à associer à la liste des gènes précédemment connus que sont *ICOS*, *CD19*, *CD20*, *CD21*, *CD81*, *PRKCD* et *LRBA*.^{70,75-77}

Des nouveaux DIP responsables de CAI associées à une dysimmunités ont été récemment décrits.

En 2014 ont été mis en évidence des mutations hétérozygotes du gène *CTLA4*, pathogènes par haploinsuffisance. Les patients rapportés présentaient une ou des cytopénies auto-immunes, une hypogammaglobulinémie et des infiltrats lymphocytaires d'organes solides (cerveau, poumons et gastro-intestinal) ou ganglionnaires.^{78,79} La pénétrance des mutations variait. En parallèle, plusieurs patients porteurs de mutations homozygote ou hétérozygote composite dans *LRBA* ont été rapportés. Ces patients présentaient une symptomatologie proche de celle due aux mutations de *CTLA4*.^{74,80,81} Le lien physiopathologique entre les protéines CTLA4 et LRBA a ensuite été mis en évidence : LRBA est en effet nécessaire au trafic intracellulaire de CTLA4 (figure 1).^{82,83}

Le retentissement fonctionnel est différent mais les spectres cliniques sont comparables, avec toutefois un âge de révélation plus précoce dans le cas de mutations dans *LRBA* (jeune enfance) par rapport à *CTLA4* (adolescence/jeune adulte).^{72,74,80,81,84,85} Deux nouvelles entités nosologiques ont donc été définies, le CHAI (CTLA-4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration) et le LATAIE (LRBA deficiency with autoantibodies, regulatory T cell defects, autoimmune infiltration, and enteropathy), illustrant apparences communes mais origines différentes.

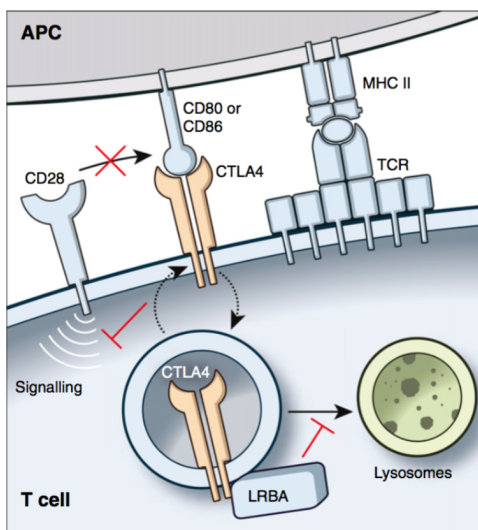


Figure 1: Régulation de CTLA 4 par LRBA

D'après Lo et al., *Blood* 2016⁸⁴

APC: cellule présentatrice d'antigène
T cell: lymphocyte T

En 2013 et 2014 a été publié la description de patients porteurs de mutations hétérozygotes gain de fonction de *PIK3CD* et homozygotes de *PIK3R*. Celles-ci sont responsables d'une hyper-activation de PI3K δ (APDS pour Activated PI3K δ Syndrome) dont le phénotype associe notamment susceptibilité aux infections (infections respiratoires et bronchectasies, virémies à CMV et EBV) à une auto-immunité et une lymphoprolifération, en rapport avec une

sénescence lymphocytaire T précoce.⁸⁶⁻⁸⁹ Cette entité est probablement rare, seuls cinq cas furent identifiés dans une cohorte non sélectionnée de 669 patients.⁹⁰

En 2015, Stepensky *et al.* ont rapporté une mutation homozygote dans le gène *TPP2* responsable d'une immunosénescence prématurée chez 2 frères ayant un SE précoce et sévère associé à un déficit immunitaire.⁹¹

En conclusion, les cytopénies auto-immunes de l'enfant apparaissent donc très hétérogènes. Les descriptions cliniques des patients avec une ou des cytopénies auto-immunes dans l'enfance suggèrent cependant un gradient – arbitraire – de sévérité de l'autoimmunité avec d'abord le PTI, rarement associé à une manifestation dysimmunitaire, ensuite l'AHAI, plus fréquemment secondaire ou préfigurant un SE et enfin le SE, très fréquemment associé à un cortège de manifestations cliniques dysimmunitaires.

Les progrès de la génétique dans le cadre de ces pathologies semblent rattacher au moins une partie des SE à des DIP, surtout lorsque le SE est associé à d'autres manifestations dysimmunitaires. Une description clinique des manifestations pouvant être associées à ces cytopénies est essentielle afin de mieux caractériser les sous-populations de patients avec une CAI. Enfin, les patients appartenant à ces catégories subsidiaires sont des candidats idéals à la recherche d'une cause monogénique sous-jacente. Dans cette optique, nous avons décidé d'étudier les patients présentant une atteinte neurologique associée à une CAI.

1.3/ Atteintes neurologiques dans les cytopénies auto-immunes

Les symptômes neurologiques sont particulièrement surveillés chez les patients ayant un PTI ou un SE en raison du risque d'hémorragie intracérébrale qui, bien que rare, peut être fatale.⁶ Des manifestations neurologiques sont également possibles en cas de cytopénie auto-immune secondaire à une néoplasie lorsqu'elle est intracérébrale.⁹² En dehors de ces situations où l'atteinte neurologique est la cause ou la conséquence de l'autoimmunité hématologique, les descriptions associant cytopénie auto-immune primitive et manifestations neurologiques sont particulièrement rares. Ce sont celles-ci dont il est question ici.

Seuls quelques cas de telles associations ont été rapportés, à notre connaissance. Ces cas cliniques concernaient presque exclusivement des patients adultes avec un PTI ou un SE, mais pas une AHA1.

Les caractéristiques de ces atteintes et des patients les présentant sont donc peu connues, tout comme leur évolution. On ne sait pas non plus si la présence d'une atteinte neurologique dans le cadre d'une CAI est révélatrice d'un DIP ou pas.

1.4/ Objectif

L'objectif principal de ce travail est de décrire les patients de la cohorte OBS'CEREVANCE avec une atteinte neurologique ainsi que les caractéristiques et l'évolution de celle-ci. L'objectif secondaire est de rechercher un DIP sous-jacent chez ces patients.

2/ Méthodes

2.1/ Le Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'Enfant

Le CEREVANCE a été labellisé « centre de référence » en 2007 et s'intègre dans la filière « maladies rares immuno-hématologiques » MARIH.⁹ Il collecte les données de l'ensemble des enfants suivis pour une cytopénie auto-immune en France, à l'exclusion des patients ayant une NAI. La cohorte OBS'CEREVANCE est un suivi prospectif des AHAI, PTI chroniques et SE mis en place depuis 2004 par le CEREVANCE. Elle est construite sur la déclaration de chaque clinicien référent au CEREVANCE.

Les comptes-rendus adressés au CEREVANCE sont lus et validés par le médecin référent du centre avant d'être intégrés à la base de donnée OBS'CEREVANCE. Outre les données liées à l'évolution hématologique, tous les événements intercurrents sont enregistrés.

Le CEREVANCE a été approuvé par un comité de protection des personnes en 2004 et déclaré à la CNIL en 2009. Le consentement du patient, lorsqu'il est en âge de le donner, des parents ou du tuteur légal est obtenu avant l'inclusion dans la base de données OBS'CEREVANCE.

2.2/ Patients

2.2.1/ Sélection des patients

Critères d'inclusion

Au 1er Novembre 2015, tous patients inclus dans la cohorte OBS'CEREVANCE pour un PTI chronique, une AHAI isolée ou un SE, et présentant une atteinte neurologique.

Critères d'exclusion

Atteinte neurologique par souffrance néonatale, atteinte neurologique par hémorragie intracrânienne au cours d'une poussée de PTI ou post-traumatique, antécédent de convulsions hyperthermiques isolées, atteinte neurologique intégrée dans un syndrome

polymalformatif, encéphalopathie épileptique caractérisée avant le diagnostic de CAI, retard de langage ou de développement isolé.

2.2.2/ Recueil et analyse des données

Les patients éligibles ont été sélectionnés et inclus à partir de la base de données du CEREVANCE. Les données cliniques, para-cliniques et thérapeutiques ont été collectées à partir de la base de données, des comptes rendus disponibles au CEREVANCE et auprès des différents services hospitaliers français qui ont pris en charge les patients.

Les imageries cérébrales ont été obtenues pour chaque patient afin d'effectuer une lecture centralisée. Celle-ci a été réalisée par le Pr Ducou le Pointe, radiologue pédiatre à l'hôpital Armand Trousseau à Paris.

2.2.3/ Analyses génétiques

Les explorations génétiques ont été réalisées au laboratoire d'immunogénétique des maladies auto-immunes de l'enfant de l'institut Imagine, à l'hôpital Necker à Paris, par le Dr Frédéric Rieux-Laucat et son équipe. Le séquençage successif des gènes candidats a été effectué en méthode Sanger jusqu'en 2015. A partir de 2016, une puce à ADN a été mise en place permettant une analyse simultanée par NGS d'un panel de 250 gènes de DIP dont certains sont connus comme étant associés à une auto-immunité (incluant notamment *FAS*, *FASL*, *Casp10*, *CTLA4*, *LRBA*, *STAT3g*, *PIK3CD*, *PIK3R*, *RAG*, *WASP*, *FOXP3* et *AIRE*).

2.3/ Définitions

Les définitions qui ont été retenues sont celles en vigueur au CEREVANCE et utilisées pour l'inclusion dans la base de données OBS'CEREVANCE. Le PTI a été défini comme une thrombopénie < 100 G/L sur deux prélèvements distincts après exclusion d'une autre cause.¹ L'AHAI a été définie comme une anémie avec un taux d'hémoglobine < 11g/L avec un test de Coombs direct positif et au moins un critère d'hémolyse parmi les suivants : réticulocytose > 120 G/L, bilirubine libre > 17 µmol/L ou haptoglobine < 10 mg/dL. Le SE a été défini par les critères conjoints de l'AHAI et du PTI. Il est classé en SE simultané lorsque les cytopénies sont concomitantes ou se succèdent à moins d'un mois d'intervalle et en SE séquentiel dans

les autres cas.⁷ La NAI a été définie par un taux de neutrophiles $< 10^6$ G/L pendant au moins 6 mois après qu'une origine médicamenteuse ait été exclue.

La sévérité clinique lors du diagnostic a été définie par le score de Buchanan pour le PTI (0 : pas de saignement, 1 : ≤ 100 pétéchies ou ≤ 5 ecchymoses (≤ 3 cm de diamètre), 2 : > 100 pétéchies ou ≥ 5 ecchymoses (> 3 cm de diamètre), 3 : saignement des muqueuses, 4 : saignement des muqueuses ou suspicion d'hémorragie interne nécessitant une intervention, 5 : hémorragie intracrânienne ou interne menaçant le pronostic vital). Pour l'AHAI, le score AIHA CEREVANCE a été utilisé (0 : pas de signe d'anémie, 1 : pâleur, fatigue sans impact sur la vie quotidienne, 2 : tachycardie, malaise, étourdissement, impact significatif sur la vie quotidienne, 3 : dysfonction cardiaque, rénale ou neurologique).^{7,93}

L'évolution hématologique a été classifiée selon Aladjidi *et al.*⁷ comme suit. Non rémission : plaquettes < 30 G/L ou Hb < 7 g/dL. Rémission partielle : plaquettes = 30-100 G/L ou Hb = 7-11 g/dL avec réticulocytes > 120 G/L. Rémission complète : plaquettes > 100 G/L et Hb > 11 g/dL avec réticulocytes < 120 G/L avec traitement en cours ou arrêté depuis moins d'un an. Rémission complète continue : rémission complète sans traitement pendant plus d'un an. Une rechute a été définie comme une récurrence du PTI ou de l'AHAI après rémission complète. Le code d'évolution utilisé correspondait à celui évalué aux dernières nouvelles du patient.

3/ Résultats

Parmi les 1 167 patients du registre OBS'CEREVANCE au moment de l'analyse en octobre 2016 : 371 avaient une AHAI, 615 un PTI et 181 un SE. Huit patients répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion ont pu être inclus dans ce travail. Ils ont été pris en charge dans 7 centres différents.

3.1/ Description de la population

3.1.1/ Atteintes hématologiques

Type d'atteinte

Les huit patients étaient de sexe masculin. Un d'entre eux présentait une AHAI isolée (à 6 ans de recul depuis son apparition) et les sept autres un SE (tableau 1). Parmi ces 7 patients, la première cytopénie était le PTI chez quatre d'entre eux, l'AHAI chez un autre et un SE simultané chez les deux derniers. La première cytopénie est apparue à 1,6-15,8 ans (médiane 11,5). Le délai entre les deux cytopénies, le cas échéant, était de 0-10,4 ans (médiane 1,5). Cinq des sept patients avec un SE ont présenté une NAI, apparue à chaque fois après l'atteinte de la lignée érythrocytaire ou plaquettaire (délai d'apparition : 1-6,9 ans (médiane 3,1)).

Gravité

Au moment du diagnostic, aucun patient ne présentait d'atteinte menaçant le pronostic vital. Trois patients ont eu une AHAI de grade 2 et aucun de grade 3. Un patient a eu un PTI de grade 3 et aucun autre un PTI plus sévère.

Suivi

La durée de suivi des patients est de 12,6-26,5 ans (médiane 12) depuis l'apparition de la première cytopénie. La sévérité des CAI a été très variable selon les patients, le nombre de poussées s'échelonnant de 1 à 5 (médiane 3) pour l'AHAI et de 1 à 18 (médiane 6) pour le PTI lorsqu'il était présent. Tous les patients ont évolué vers la chronicisation de leur PTI.

Traitement

D'un point de vue thérapeutique, tous les patients ont reçu une corticothérapie à plusieurs reprises dont les modalités ont varié en fonction des patients, de la poussée et de la cytopénie traitée. Deux schémas ont été utilisés pour le PTI : sous forme de bolus à 30mg/kg/j pendant 2-3 jours ou de cure courte de 4 jours jusqu'à 4mg/kg/j suivie d'une décroissance progressive. Pour l'AHAI, une corticothérapie quotidienne à une posologie initiale de 1 à 2mg/kg/j puis progressivement décreue a été mise en place. Sept patients ont également été traités par immunoglobulines intra-veineuses polyvalentes (IgIV). Les patients ont reçu entre 0 et 5 traitements (médiane 2) de deuxième ligne (autre que des corticoïdes et des IgIV). Le plus utilisé étant le RITUXIMAB (7 patients) puis : AZATHIOPRINE (n=3), COLCHICINE (n=1), VINBLASTINE (n=2), immunoglobulines anti-D (n=1), CICLOSPORINE (n=1) ROMIPLOSTIM (n=1), PLAQUENIL (n=1). Une splénectomie n'a été effectuée que chez le patient n°5, à onze ans, après l'échec de trois lignes de traitements et une destruction confirmée comme étant de localisation splénique à la scintigraphie. Elle n'a pas empêché la rechute du PTI et de l'AHAI au décours de la chirurgie.

Evolution

Malgré des CAI parfois sévères dans l'histoire de ces patients, elles sont par la suite passées au second plan et sont devenues peu symptomatiques. Au moment de l'analyse, tous les patients sont en rémission complète de leur AHA, un patient était en rémission partielle et les six autres en rémission complète de leur PTI. Sept des huit patients ont reçu dans les douze derniers mois un traitement pouvant influencer l'auto-immunité hématologique. Néanmoins, l'indication de ce traitement n'a été la rechute d'une CAI que dans un seul cas.

Tableau 1 : Caractéristiques hématologiques																
Patient	Cytopénies	Age au diagnostic (années)			Gravité au diagnostic		Nombre de poussées			Traitements				Evolution		Durée de suivi (années)
		1ère cytopénie	2ème cytopénie	NAI	AHAI	PTI	AHAI	PTI	NAI	CTC	IgIV	2ème ligne	SP	AHAI	PTI	
1	Evans simultané	15,8	18,5		1	0	5	1	1	Oui	Oui	2	Non	RC	RP	11
2	Evans simultané	11,1	14,2		DM	1	2	2	1	Oui	Non	0	Non	RC	RC	13,5
3	AHAI	15,6	NA	NA	2	NA	2	0	0	Oui	Oui	1	Non	RC	NA	6
4	PTI puis AHAI	1,6	12	NA	1	2	4	9	5	Oui	Oui	5	Non	RC	RC	24
5	PTI puis AHAI	10	15,7	15,5	2	2	4	8	1	Oui	Oui	2	Oui	RC	RC	14
6	PTI puis AHAI	3,5	12,4	NA	1	1	1	6	0	Oui	Oui	2	Non	RCC	RCC	12
7	AHAI puis PTI	7,6	9,8	14,5	2	2	5	18	2	Oui	Oui	4	Non	RC	RP	26,5
8	PTI puis AHAI	13	14	14	1	3	1	6	2	Oui	Oui	2	Non	RCC	RCC	7,5

NAI : Neutropénie auto-immune. AHAI : Anémie Hémolytique auto-immune. PTI : Purpura thrombopénique auto-immun. IgIV : Immunoglobulines intraveineuses. SP : Splénectomie. NR : Non rémission. RP : Rémission partielle. RC : Rémission complète. RCC : Rémission complète continue. DM : Donnée manquante. NA : Non applicable.

3.1.2/ Manifestations non neurologiques associées aux cytopénies

Des atteintes non neurologiques associées aux cytopénies étaient présentes avant même l'apparition d'une symptomatologie neurologique et certaines d'entre elles ont été diagnostiquées au moment de la manifestation neurologique. Pour davantage de clarté, l'ensemble de ces manifestations sont présentées tableau 2. Ces atteintes consistaient principalement en des manifestations pulmonaires ou cutanéomuqueuses, des adénopathies chroniques et des infections.

Antécédents

Deux patients présentaient un antécédent maternel au premier degré d'auto-immunité (syndrome de Gougerot-Sjögren primaire et LES). Seuls les parents du patient n°4 étaient apparentés (cousins germains). Chez le patient n°1, le SE s'est intégré dans le cadre d'un syndrome de DiGeorge avec une cardiopathie (communication interventriculaire), une ectopie testiculaire, un retard psychomoteur modéré et une camptodactylie bilatérale. Le diagnostic génétique a été fait sur l'association syndromique initiale et les cytopénies sont apparues au cours du suivi. Les autres patients n'avaient pas d'antécédents personnels notables. Aucun n'autre patient que la patient n°1 n'avait de retard psychomoteur ou d'autre trouble du développement.

Atteintes parenchymateuses

Tous les patients ont présenté une atteinte d'organe (n'appartenant pas au système nerveux) en plus des cytopénies. Ces atteintes sont apparues 0-15 ans (médiane 8,5) après la première cytopénie.

L'atteinte la plus fréquente est la présence de nodules pulmonaires multiples (n=6), supra-centimétriques chez 5 patients sur 6. Ces nodules étaient associés à un aspect de verre dépoli au TDM chez le patient n°6. Une biopsie des nodules a été effectuée chez deux patients, retrouvant chez le patient n°1 des micro-granulomes et chez le patient n°2 une infiltration macrophagique granulomateuse CD68+. Dans les deux biopsies on ne retrouvait pas de nécrose caséuse, de mycobactérie ni d'autre pathogène. Les nodules étaient asymptomatiques (n=4), à l'origine d'une toux invalidante chez le patient n°2 et d'un épisode de surinfection pulmonaire chez le patient n°7. Dans le cas du patient n°2, cette atteinte pulmonaire s'intégrait dans un tableau de diarrhée chronique et d'asthénie importante ayant conduit au diagnostic de granulomatose multiviscérale avec des lésions pulmonaires, digestives et rénales. L'évolution a été contrôlée par corticothérapie, HYDROXYCHLOROQUINE puis METHOTREXATE. Ce patient a également présenté une uvéite unilatérale non infectieuse et corticodépendante.

Atteintes ganglionnaires

Quatre patients ont présenté des adénopathies, superficielles (n=3) ou profondes (n=3 dont : abdominales (n=3), médiastinale (n=1), pulmonaire (n=1), rétropéritonéale (n=1)), associées chez le patient n°7 à une hépato-splénomégalie. Une biopsie a été effectuée chez le patient n°5 sur une adénopathie superficielle (axillaire) devant les multiples ganglions présents. L'histologie retrouvait une hyperplasie folliculaire sans spécificité, notamment sans granulome ni lymphoprolifération. La culture bactérienne n'a pas retrouvé d'agent infectieux. Chez le patient n°7, le diagnostic de lymphome a été évoqué devant les anomalies biologiques, les lésions nodulaires pulmonaires et une importante adénopathie latéro-aortique gauche légèrement hyperfixante au PET-TDM qui a conduit à une biopsie de celle-ci. L'analyse anatomo-pathologique retrouvait une architecture conservée sans granulome ni lymphoprolifération et sans agent infectieux.

Chez le patient n°8, un lymphome de Hodgkin a été diagnostiqué sur un tableau de lombo-sciatique, rapidement complété par les manifestations neurologiques détaillées plus loin. De nombreuses hyperfixations osseuses à la scintigraphie au technétium 99m ont été confirmées au PET-TDM et ont conduit à une biopsie osseuse de l'aile sacrée posant le

diagnostic de lymphome de Hodgkin classique de stade IVBb EBV-négatif. Celui-ci associait des lésions osseuses et hépatospléniques à une très rare atteinte intracrânienne. La rémission a été obtenue après 4 cures de BEACOPP et 4 ABVD sans radiothérapie, elle persiste à 5 ans de recul.

Atteintes muqueuses

Quatre patients ont présenté des atteintes des muqueuses, sous forme d'eczéma (n=3), d'épisodes diarrhéiques sans étiologie identifiée (n=2), d'aphtose (n=2), de mucite (n=1), de verrues (n=1), de surinfections cutanées (n=1), de dermite spongiforme avec lichénification (n=1) ou d'abcès anal (n=1). Les épisodes d'aphtose et d'abcès anal s'intégraient chez le patient n°8 dans le cadre d'une poussée de NAI. Les atteintes de la muqueuse digestive correspondaient chez le patient n°2 à des épisodes diarrhéiques non glairo-sanglants, fluctuants, sans fièvre, sans douleur, sans retentissement pondéral ni syndrome inflammatoire. Le bilan étiologique ne retrouvait pas d'argument en faveur d'une atteinte infectieuse, aucun examen endoscopique n'a été effectué, l'évolution a été fluctuante et imputée à une possible localisation digestive de la granulomatose multiviscérale. Le patient n°4 a également présenté une symptomatologie digestive pendant 3 mois. Celle-ci associait une anorexie, des selles liquides sans augmentation de leur fréquence, des douleurs abdominales modérées et assortie d'une perte de 10% du poids de base. Les examens bactériologiques (coproculture, recherche de clostridium), virologiques et fongiques (culture et PCR giardia) ont été négatifs. Les anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminases étaient également négatifs (mais sont à interpréter en regard du déficit en IgA). Un traitement par METRONIDAZOLE a été effectué et la symptomatologie s'est amendée en 1 mois, sans récurrence.

Dans le cadre du bilan des atteintes multiples suspectées dysimmunitaires, une biopsie des glandes salivaires a été réalisée chez 2 patients (n°5 et n°7) et retrouvait une atteinte de grade ≥ 3 de Chilsom mais sans suffisamment de critères diagnostiques, en particulier biologiques, pour pouvoir retenir le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren.

Infections

Les infections à germes atypiques ou sévères ont été peu fréquentes. Seul le patient n°1 a développé une infection virale sévère, une varicelle grave (avec défaillance hépatique, CIVD biologique et pneumopathie varicelleuse surinfectée à *staphylococcus aureus* et

streptococcus pneumoniae) dans un contexte de corticothérapie à 1 mg/kg/j pour une poussée d'AHAI. Ce patient était connu pour avoir un DIC (voir ci-après). Le patient n°5 a présenté une bactériémie probablement associée à une méningite (tableau clinique évocateur mais ponction lombaire très précoce normale) à *streptococcus pneumoniae* après splénectomie totale, en l'absence d'antibioprophylaxie en raison d'une non-observance et avec une vaccination anti-pneumococcique incomplète.

Tableau 2 : Atteintes clinico-radiologiques non neurologiques					
Patient	Antécédents personnels et familiaux	Adénopathies et organomégalies	Atteintes d'organes	Atteintes cutanée et muqueuses	Infections sévères ou inhabituelles
1	Microdélétion 22q11.2 avec CIV, ectopie testiculaire, retard psychomoteur et camptodactylie (9 ans)		Nodules pulmonaires (H : microgranulomes) (20 ans)	Eczéma (19 ans)	Varicelle grave (18 ans)
2	Aucun connu		Granulomatose multi-viscérale (nodules pulmonaires, intestinaux et rénaux) (H pulmonaire : infiltration macrophagique CD68 + granulomateuse) (15 ans). Uvéite unilatérale non infectieuse, corticostensible. Asthénie importante (20 ans).	Episodes diarrhéiques fluctuants sans étiologie retrouvée (16 ans). Aphose buccale récidivante (mensuelle) (17 ans). Eczéma suintant (17 ans)	
3	Mère : syndrome de Gougerot-Sjögren	Adénopathies profondes sus et sous-diaphragmatiques (18 ans). Nodules spléniques (18 ans)	Nodules pulmonaires (non biopsiés, LBA normal) (18 ans).		
4	Mère : Lupus érythémateux systémique	Adénopathies superficielles fluctuantes (20 ans)	Nodules spléniques régressifs sous ciclosporine (27 ans)	Mucite sur NAI (22 ans). Un épisode d'anorexie + selles liquides sans étiologie retrouvée (22 ans). Urticaire récidivant (24 ans).	
5	Aucun connu	Adénopathies axillaires, médiastinales, pulmonaires et abdominales (H : hyperplasie folliculaire non spécifique)	Nodules pulmonaires (H : infiltrat lymphoplasmocytaire modérément abondant). LBA: normal. BGSA stade III de Chisholm (15 ans). Lésions osseuses fémorales asymptomatiques évoquant des infarctus osseux anciens (17 ans). Lésions hépatiques et rénales fixant au gallium (18 ans)	Dermite spongiforme avec lichénification du tronc (17 ans). Surinfections cutanées fréquentes, verruques plantaires récidivantes	Bactériémie (et probable méningite) à pneumocoque post-splénectomie (19 ans)
6	Aucun connu		Micronodules pulmonaires bilatéraux avec verre dépoli. LBA non contributifs (11 ans)		
7	Aucun connu	Adénopathies superficielles. Adénopathie latéro-aortique (H: non spécifique) (26 ans). Hépatosplénomégalie (8 ans).	Nodules pulmonaires spontanément régressifs , LBA : hypercellularité (850 000/mm ³) avec 27% de lymphocytes. BGSA stade IV de Chisholm (26 ans).	Kératoconjonctivite (12 ans). Phlébite du membre inférieur gauche lors d'une aggravation de l'AHAI (30 ans)	
8	Aucun connu	Lymphome de Hodgkin EBV- stade IVBb (atteinte osseuse, hépatosplénique et intracrânienne) (16 ans)		Aphtes et abcès anaux lors d'épisodes de NAI (14 ans). Eczéma suintant nummulaire corticodépendant (19 ans)	

L'âge de diagnostic de l'atteinte est noté entre parenthèse. En italique, les atteintes concomitantes des manifestations neurologiques.
H : histologie, CIV : communication interventriculaire, NAI : neutropénie auto-immune, BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires, LBA : lavage broncho-alvéolaire

3.1.3/ Immunobiologie

Avant les manifestations neurologiques, tous les patients avaient déjà bénéficié d'explorations immunologiques. Les résultats des examens effectués avant ou après les manifestations neurologiques sont présentés ici. Seuls les examens effectués à distance de traitements immunosuppresseurs ont été retenus. Toutefois, étant donné les traitements fréquents et prolongés des patients de cette cohorte, les résultats sont inévitablement influencés par l'immunosuppression.

Immunoglobulines

Sept des huit patients présentaient une hypogammaglobulinémie portant sur les IgG (n=7), IgA (n=5) et/ou IgM (n=3) (tableau 3). Celle-ci a été substituée en immunoglobulines avant toute infection dans cinq cas et en raison de la surinfection fréquente des lésions pulmonaires granulomateuses chez le patient n°2. Des sérologies post-vaccinales ont été effectuées chez cinq patients. Elles étaient négatives pour tous les pathogènes testés (tétanos, diphtérie, poliomyélite et pneumocoque) chez deux patients (n°5 et n°7). Le patient n°7 présentait par intermittence un pic d'IgM kappa monoclonal à 3g/L.

Lymphocytes

Tous les patients ont bénéficié d'un phénotypage lymphocytaire (annexe 1). Des anomalies quantitatives étaient retrouvées chez chacun d'entre eux et concernaient les lignées T (n=7), B (n=4) et/ou NK (n=4). Chez le patient n°3, les tests de transformations blastiques par les mitogènes (PHA et OKT3) ou les antigènes (Candidine, tuberculine, tétanos) ne retrouvaient aucune réponse. Le patient n°1, atteint d'un syndrome de DiGeorge, présentait un DIC avec lymphopénies T, B et NK, rattachées à la délétion 22q11.2. En dehors de l'épisode de varicelle grave évoqué précédemment, son histoire infectieuse était sans particularité et il bénéficiait d'une prophylaxie par COTRIMOXAZOLE.

Autres anomalies

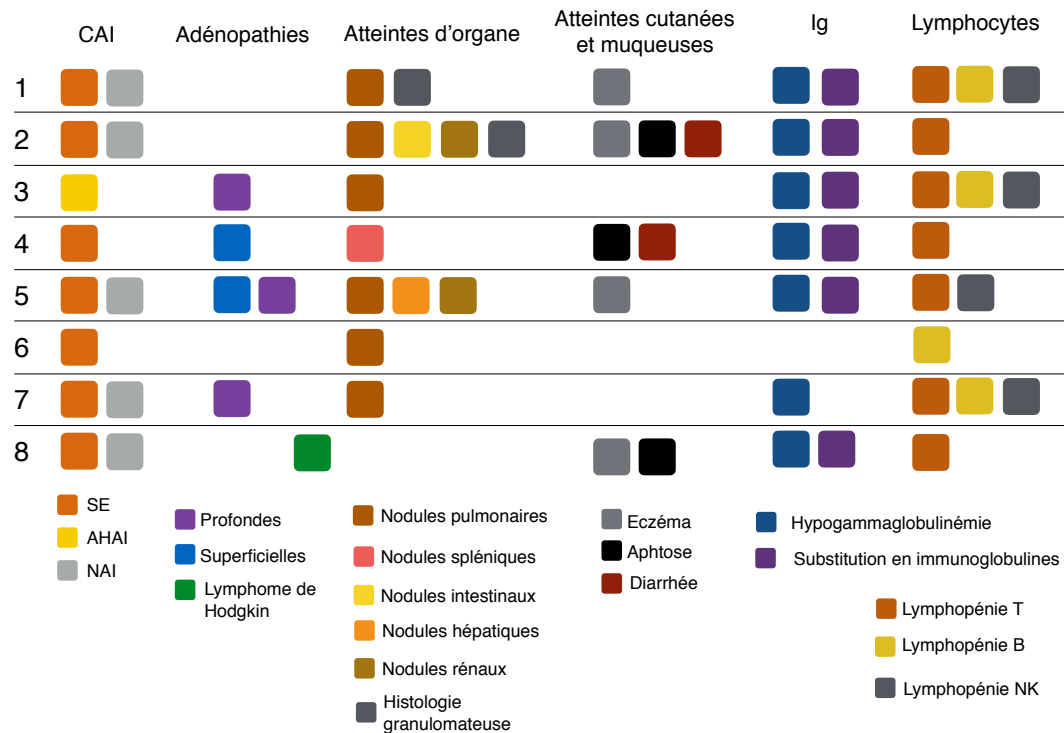
L'association d'une auto-immunité hématologique à une lymphoprolifération a fait évoquer le diagnostic d'ALPS et rechercher des lymphocytes T doubles négatifs chez trois patients. Seul le patient n°5 présentait des arguments biologiques concordant avec un excès marqué de lymphocytes CD3+ CD4- CD8-. Toutefois, les dosages répétés de FAS-ligand se sont avérés normaux chez ce patient. Le séquençage des gènes *RAG1* et *RAG2* ne retrouvait pas de mutation. Chez le patient n°7, un défaut d'apoptose FAS-médié a été identifié malgré un taux de T doubles négatifs et de FAS-ligand normaux ainsi qu'une expression de FAS normale. Le séquençage du gène *FAS* ne retrouvait pas de mutation.

Le patient n°2 a présenté une séroconversion dissociée à l'EBV avec la présence d'IgG anti-VCA sans anti-EBNA. Le patient n°5 a présenté une hyper éosinophilie maximale à 1150/mm³ sans atteinte d'organe, celle-ci fut spontanément résolutive, sans récurrence et n'a pas pu être attribué à un épisode intercurrent, notamment allergique ou parasitaire. Le patient n°7 a présenté plusieurs dosages anormaux de protéines du complément avec un C4 abaissé à 0,16g/L sans autre anomalie biologique de la voie du complément.

Tableau 3 : Immunobiologie					
Patient	Coombs	Immunoglobulines	Lignée B	Lignée T	Autre
1	IgG	Déficit immunitaire combiné avec lymphopénie T (500/mm ³), B (<100/mm ³) et NK (<100/mm ³). Hypogammaglobulinémie (à 21 ans: IgG : 3 g/L, IgA: 0,2g/L, IgM: N) substituée. Sérologies post-vaccinales normales			
2	IgG	Hypogammaglobulinémie (à 20 ans: IgG: 5g/L, IgA: 0,55g/L, IgM: 0,37g/L) substituée	Lymphopénie B (20/mm ³)	Lymphopénie T (425-700/mm ³) CD4 (350/mm ³) et CD8 (90/mm ³). Pourcentage de T activés normal.	Sérologie EBV dissociée (IgG anti-VCA, pas d'anti-EBNA)
3	IgG + C3	Hypogammaglobulinémie (à 17 ans: IgG: 4-5g/L déficits de toutes les sous-classes, IgA: 0,4 g/L et IgM : 0,45 g/L) substituée. Sérologies post-vaccinales normales	Déficit en B mémoires (12%), portant sur les B commutés (1-2%)	Lymphopénie T (550-700/mm ³) CD4 (350/mm ³) et CD8 (140/mm ³). Pas de prolifération	Lymphopénie NK (<50/mm ³).
4	IgG	Hypogammaglobulinémie (à 14 ans: IgG: 4,5-5g/L, IgG1 basses, IgG4 indosables, IgA: 0,4g/L, IgM: N) substituée	Reconstitution après anti-CD20	Lymphopénie T CD4 (450/mm ³)	
5	IgG + C3	Hypogammaglobulinémie (à 20 ans: IgG: 6g/L, IgA: N, IgM: N) substituée. Sérologies post-vaccinales négatives		Lymphopénie T (800/mm ³) CD4 (450/mm ³) et CD8 (350/mm ³)	Lymphopénie NK (100/mm ³). Augmentation des T double-négatifs (7-10%). FAS-ligand normal. Hyperéosinophilie (1150/mm ³) sans atteinte organique, résolutive
6	IgG	Pas d'hypogammaglobulinémie. Sérologies post-vaccinales normales	Lymphopénie B modérée (100/mm ³) et fluctuante		T double-négatifs normaux
7	IgG + C3	Hypogammaglobulinémie (à 20 ans: IgG: 2,5-3 g/L, IgG1 basses, IgA: N). Sérologies post-vaccinales négatives. Pic IgM Kappa monoclonal (3g/L) fluctuant	Lymphopénie B (84/mm ³)	Lymphopénie T CD8 (178/mm ³)	Lymphopénie NK (100/mm ³). T double-négatifs normaux. Défaut partiel d'apoptose dépendante de FAS , celle TRAIL-dépendante normale. FAS-ligand normal, expression de FAS normale, pas de mutation du gène FAS. Diminution du C4 (0,16g/L) isolé
8	IgG	Hypogammaglobulinémie substituée (à 19 ans: IgG: 5,5 g/L, IgA: 0,4 g/L, IgM: 0,25-0,30 g/L)		Lymphopénie T (700/mm ³) CD4 (350/mm ³) et CD8 (250/mm ³) avec prédominance de T naïfs. Pourcentage de T activés normal	

La figure 2 résume la description de la population au niveau hématologique et immunologique ainsi que la description des atteintes d'organes non neurologiques.

Figure 2 : Résumé des caractéristiques hématologique, immunologiques et des atteintes d'organe non neurologiques



*Suivi depuis la première CAI.

CAI: Cytopénie auto-immune. SE: Syndrome d'Evans. AHAI: Anémie Hémolytique auto-immune. NAI: Neutropénie auto-immune. Ig: Immunoglobulines.

3.2/ Atteintes neurologiques

Les atteintes neurologiques sont survenues sur le terrain dysimmunitaire qui vient d'être décrit et sont apparues à chaque fois après la ou les cytopénies, de 2,5 à 18 ans (médiane 6) après le début de l'auto-immunité hématologique.

Le tableau 4 présente les atteintes neurologiques initiales et le tableau 6 leurs évolutions. Afin de clarifier la description, les épisodes neurologiques de certains patients ont été séparés en plusieurs manifestations. La distinction entre une nouvelle manifestation et la poussée d'une manifestation déjà existante est basée sur la chronologie ainsi que sur la différence entre les symptomatologies cliniques et radiologiques. Celle-ci est inévitablement arbitraire mais de second ordre, l'objectif étant de décrire précisément les caractéristiques des atteintes neurologiques.

Les figures 3 et 4 résument respectivement les atteintes neurologiques initiales et leurs évolutions.

3.2.1/ Description clinique

Le premier épisode neurologique s'est déclaré entre 12 et 26 ans (médiane 18, tableau 4). Les manifestations cliniques sont polymorphes au sein des huit patients étudiés. Chez tous les patients, la présentation a été aiguë avec une installation rapide du tableau neurologique. Trois patients (n°2, n°3 et n°5) ont développé plusieurs manifestations (respectivement 3, 2 et 4).

Quatre patients ont présenté une épilepsie, à début temporel (n°3 et n°4), à type d'absences (n°2) et/ou de crises généralisées tonico-cloniques (n°1, 2, n°3 et n°4). Les crises épileptiques ont été de courtes durées et sensible aux anticonvulsivants. Aucun patient n'a présenté d'état de mal épileptique. Le patient n°5 a présenté quatre manifestations. Une anosmie associée à une diplopie binoculaire horizontale révélant une atteinte bilatérale de la VI^{ème} paire crânienne dans un premier temps ; des vertiges rotatoires d'allure périphérique non positionnels et des acouphènes dans un second temps ; une hypertension intracrânienne (HTIC) dans un troisième temps ; des troubles de l'équilibre et des vomissements révélant un syndrome cérébelleux et une HTIC dans un quatrième temps. Le patient n°6 a développé une paralysie faciale périphérique droite associée à une diplopie binoculaire horizontale et une symptomatologie d'HTIC révélant une atteinte des VI et VII^{ème}

nerfs crâniens droits. Deux patients (n°1 et 7) ont eu une atteinte de l'hémi-moelle avec un syndrome de Brown-Séquard, associé à l'atteinte encéphalique épileptogène chez le patient n°1. Le patient n°8 a présenté une atteinte des paires crâniennes III, IV, V et VI associée à des troubles sensitifs des extrémités des quatre membres puis une atteinte proprioceptive révélant une ganglionopathie (neuronopathie) sensitive, inaugurale du lymphome de Hodgkin comme évoqué plus haut.

Tableau 4 : Atteintes neurologiques					
Patient	Age de début (années)	Manifestations cliniques	Imagerie initiale	LCR	EEG et EMG
1	20	Epilepsie tonico-clonique généralisée et syndrome de Brown-Séquard droit progressant de T7 à T4 avec rétention urinaire	Hypersignal diffus de l'ensemble de la moelle avec moelle augmentée de taille. hypersignal T2 et isosignal T1 avec prise de contraste d'une partie de la lésion seulement de T3 à T5 , circonférentielle en coupe axiale. Pas de prise de contraste des espaces méningés. 5 micronodules en hypersignal T2 de la substance blanche sous-corticale prenant le contraste	Méningite lymphocytaire (102 éléments/mm3 avec 74% de lymphocytes, prot: 9,4g/L, gly: 1,4 mM) avec prédominance de lymphocytes T	EEG intercritiques normaux
	15,5	Epilepsie à type d'absence avec flou visuel	Lésions cérébelleuses (n=4), touchant les hémisphères droit, gauche et le vermis , prédominant sur les noyaux dentelés. Hypersignal T2 avec prise de contraste importante. Oedème périlésionnel important entraînant un engagement des amygdales et une dilatation du V4 et des ventricules latéraux avec résorption transépendymaire. Lésion nodulaire en sus épendymaire gauche en hypersignal T2 au contact du VL gauche prenant le contraste. Discrète prise de contraste méningée de la fosse postérieure en périlésionnel	LCR normal	EEG intercritiques normaux
	17	Epilepsie tonico-clonique généralisée	Lésions sus-tentorielles de la substance blanche , occipitale et sous corticale droite, frontale et pariétale gauche ainsi que du cervelet gauche. Hypersignal T2, hyposignal T1, prise de contraste nodulaire de 2 lésions avec oedème périlésionnel		
	21	Epilepsie tonico-clonique généralisée	Lésion cérébelleuse droite hypersignal T2, avec prise de contraste nodulaire, important oedème périlésionnel. Effet de masse sur le tronc cérébral, pas de dilatation ventriculaire ni de résorption transépendymaire. Prise de contraste méningée modérée.		
3	18	Epilepsie temporale	Lésions bilatérales mal limitées de la substance blanche temporale . A droite puis à gauche 1 mois après. Hypersignal T2 avec prise de contraste d'une partie des lésions. Oedème périlésionnel étendu, temporo-insulaire et de la capsule interne à gauche, partie externe du lobe temporale et postérieure des capsules internes et externes à droite. Effet de masse avec déviation modérée des structures médianes. Hétérotopie de la corne gauche du ventricule latéral gauche	Méningite lymphocytaire (55 éléments/mm ³ , 88% de lymphocytes, prot: 0,45g/L, gly: 2,8mM) CD3+ à 91%	EEG intercritiques normaux
	19	Epilepsie généralisée tonico-clonique	Lésion de la substance blanche pariétale gauche en hypersignal T2 avec prise de contraste. Oedème modéré, pas d'effet de masse		
4	20	Epilepsie temporale et généralisée tonico-clonique	Lésions bilatérales de la substance blanche temporale en antérieur à gauche et à la partie postérieure en arrière des 2 carrefours ventriculaires. Hypersignal T2, pas de prise de contraste.	Méningite lymphocytaire (37/mm3)	EEG intercritiques normaux
5	17,5	Anosmie, paralysie du nerf VI droit	Lésion éthmoïdo-frontale droite infiltrative de la substance blanche. Hypersignal T2 avec prise de contraste au gadolinium. Oedème péri-lésionnel. Pachyméningite	Pas d'hypercellularité, biochimie normale. Présence de 5 bandes surnuméraires d'immunoglobulines	
	19	HTIC	Lésion cérébelleuse gauche en hypersignal T2 avec prise de contraste au gadolinium. Oedème périlésionnel, effet de masse avec compression sur le V4.	LCR normal	
	21	Vertiges rotatoires périphériques et acouphènes	Lésion du conduit auditif interne gauche dans son ensemble et de la cochlée. HyposignalT2, hypersignal T1 avec prise de contraste : Aspect tissulaire évoquant un granulome dans le contexte. Atteinte périphérique	LCR normal	
	22	Syndrome cérébelleux et HTIC au décours d'une gastro-entérite	Volumineuse (28,7 mm x 24,6 mm) lésion cérébelleuse droite , tissulaire mais centrée par un vaisseau. Hypersignal T2, hyposignal T1 et prise de contraste au gadolinium. Oedème péri-lésionnel et effet de masse avec engagement de l'amygdale cérébelleuse droite		
6	12	Paralysie des nerfs VI et VII droits associée à une HTIC	Lésion cérébelleuse du vermis en hypersignal T2 avec prise de contraste. Oedème périlésionnel marqué. Effet de masse sans dilatation. Pas de lésion du paquet acoustico-facial. Lésions périventriculaires droite en hypersignal T2	Méningite lymphocytaire (18 éléments/mm3, prot: 0,47g/L) avec prédominance de lymphocytes T CD3+. Synthèse intrathécale d'immunoglobulines (bandes oligoclonales d'IgG) anticorps anti-neuronaux négatifs (LCR et sang)	
7	26	Syndrome de Brown-Séquard gauche incomplet + Claude Bernard Orner homolatéral	Lésion médullaire cervicale gauche , de C5 à T2 en hypersignal T2 avec prise de contraste hétérogène. Augmentation de la taille de la moelle. Syrinx médullaire distal associé	LCR normal	
8	16	Ganglionopathie sensitive concomitante du lymphome de Hodgkin	Prise de contraste des deux nerfs V dans la partie intra-crânienne . Atteinte du condyle mandibulaire gauche avec perte de l'hypersignal T1 de la moelle grasseuse. Très nombreuses lésions vertébrales en hypersignal T2-STIR avec prise de contraste, d'allure tumorales.	LCR: dissociation albumino-cytoraquique	EEG normaux. EMG: atteinte démyélinisante

NA : non applicable, HTIC : Hypertension intra-crânienne, LCR : liquide céphalorachidien, EMG : électromyogramme, EEG : électroencéphalogramme, IgV : immunoglobulines intra-veineuses, prot : protéinorachie, gly : glycorachie

3.2.2/ Imagerie cérébrale

Toutes les imageries initiales étaient anormales. Elles retrouvaient une unique lésion chez deux patients et plusieurs (≥ 2) chez les six autres. Les atteintes étaient sus-tentorielles (n=6), sous-tentorielles (n=3), médullaires (n=2) et périphériques (n=2). Les imageries sont présentées en annexe 2.

Les lésions sus-tentorielles concernaient toutes la substance blanche. Elles étaient multiples chez 5 patients et unique chez un autre (patient n°5). Elles étaient de localisation frontales (n=3), pariétales (n=2), temporales (n=2) ou occipitales (n=1). Chez le patient n°5, l'anomalie radiologique frontale était associée à une atteinte ethmoïdale de contiguïté. Un œdème péri-lésionnel était présent dans 4 des 6 cas de lésions sus-tentorielles, pouvant être très étendu et responsable d'un effet de masse avec déviation de la ligne médiane chez 2 des 4 patients.

Les lésions sous-tentorielles concernaient toutes le cervelet. Elles étaient multiples chez deux patients et unique chez un. Elles s'associaient à un œdème péri-lésionnel important avec effet de masse chez tous les patients ainsi qu'à des signes d'hyperpression (dilatation ventriculaire, engagement amygdalien) chez trois d'entre eux.

Chez les patients avec une symptomatologie médullaire (n°1 et n°7), l'imagerie retrouvait une lésion médullaire de l'ensemble de la moelle dans le premier cas et sur trois étages vertébraux dans le second. Une atteinte méningée visible radiologiquement était présente chez 2 patients (n°2 et n°5).

Les anomalies de signaux ont été très stéréotypées. Toutes les lésions se présentaient en hypersignal T2/FLAIR et en iso ou hyposignal T1, aspect évoquant un processus inflammatoire. Chez sept des huit patients, au moins une lésion avait une prise de contraste au gadolinium évoquant une lésion active. Chez le patient n°4, aucune prise de contraste n'ayant été décelée, les anomalies retrouvées pouvaient correspondre à des lésions séquellaires. Des séquences de diffusion et de spectrométrie ont été pratiquées chez 3 patients et n'ont pas retrouvé d'anomalies.

A noter que chez le patient n°8, de nombreuses lésions étaient présentes avec des atteintes vertébrales, des condyles mandibulaires ainsi qu'une prise de contraste bilatérale de la V^{ème} paire crânienne. Seule cette dernière a été retenue comme pouvant être en lien avec les manifestations neurologiques, contrairement aux autres lésions, considérées comme l'extension du lymphome de Hodgkin.

3.2.3/ Autres examens paracliniques

Une ponction lombaire pour analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) a été effectuée chez les huit patients. Quatre patients (n°1, n°3, n°4 et n°6) présentaient une méningite lymphocytaire aseptique. Chez le patient n°6, une synthèse intra-thécale d'immunoglobulines a été mise en évidence par la présence de 5 bandes surnuméraires d'immunoglobulines à l'électrophorèse des protides du LCR. La recherche d'anticorps anti-neuronaux a été négative dans le sang et le LCR. Un typage lymphocytaire a été effectué dans le LCR chez trois patients (n°1, n°3 et n°6) et retrouvait une prédominance de lymphocyte T CD3+. A noter chez le patient n°1 une hyperprotéinorachie majeure à plus de 9 g/L. Le patient n°8 présentait une dissociation albumino-cytologique dans le LCR.

Les électroencéphalogrammes inter-critiques des patients ayant présentés des convulsions (n°1, n°2, n°3 et n°4) étaient tous normaux. L'électromyogramme effectué chez le patient n°8 a posé le diagnostic de ganglionopathie (neuronopathie) sensitive devant l'atteinte démyélinisante.

Certaines atteintes d'organes ont été diagnostiquées lors du bilan de la manifestation neurologique (tableau 2). Des nodules pulmonaires ont été retrouvés chez les patients n°1, n°2 et n°3 ainsi que des nodules rénaux et intestinaux chez le patient n°3. Chez le patient n°7, des adénopathies lombo-aortiques et iliaques ont été retrouvées au scanner et un hypermétabolisme y a été identifié par PET scanner. Chez les patients n°3 et n°7, les myélogrammes ont montrés quelques lymphocytes sans monoclonalité.

L'ensemble du bilan étiologique réalisé chez chaque patient devant l'atteinte neurologique est détaillé en annexe 3. Il a été variable en fonction de la présentation clinique mais cherchait à chaque fois à éliminer deux cadres étiologiques. Une origine infectieuse d'une part et une maladie auto-immune connue d'autre part, notamment un syndrome de Goujerot-Sjögren ou un lupus érythémateux systémique. Aucun pathogène n'a été retrouvé dans la cohorte et aucune maladie auto-immune n'a été diagnostiquée.

3.2.4/ Neuropathologie

Un total de sept biopsies cérébrales et une biopsie médullaire cervicale ont été réalisées chez cinq patients (tableau 5). L'histologie retrouvait un infiltrat inflammatoire sur toutes les biopsies. Dans trois biopsies, les cellules majoritaires étaient des

macrophages/histiocytes et dans les cinq autres des lymphocytes/plasmocytes. L'infiltrat lymphocytaire était CD3+ et CD20- (ou de rares cellules CD20+) chez tous les patients. Dans cinq biopsies, celui-ci était à prédominance périvasculaire. Deux patients (n°3 et n°5) présentaient une lésion granulomateuse. Chez les patients n°2 et n°6, malgré le caractère macrophagique de la lésion, aucun granulome n'a été décelé.

Aucune lésion n'était tumorale. Il n'y avait pas d'aspect évocateur d'une infection virale, bactérienne ou fongique et les cultures ont été négatives.

A noter que chez les patients n°2 et n°3, les biopsies bronchiques ont été effectuées au moment de l'atteinte neurologique et ont objectivés des granulomes dans les deux cas (tableau 2).

Patient	Histologie
1	Biopsie de moelle : Infiltrat lympho-plasmocytaire péri-vasculaire CD20- CD3+ associé à des plasmocytes. Biopsie cérébrale : Infiltrat inflammatoire lymphocytaire T CD3 avec quelques plasmocytes et histiocytes sans lymphocytes B (CD20-). Répartition irrégulière à prédominance péri-capillaire.
2	Infiltration inflammatoire à prédominance macrophagique. Macrophages fortement CD68 +. Pas de granulome. Pas de pathogène
3	Infiltrat lymphoplasmocytaire à prédominance péri-vasculaire avec lésion chronique granulomateuse Infiltrat lymphocytaire T CD3+ et plasmocytaire à prédominance péri-vasculaire. Nombreux macrophages CD68+. CD1A -. Granulome riche en plasmocytes avec une réaction macrophagique inhabituelle
4	
5	Infiltration inflammatoire polymorphe à prédominance histiocytaire avec aspects granulomateux focalement nécrosant. Très nombreux histiocytes CD68+, tous CD1a - avec quelques cellules géantes. Nombreux lymphocytes CD3+, rares lymphocytes B CD20+, assez nombreux plasmocytes CD138+ CD79a+, peu étant CD20+, rares neutrophiles. Pas de pathogène Infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire compatible avec une vascularite associée à une activation microgliale et discrète gliose astrocytaire. Majorité de l'infiltrat lymphocytaire CD3+, quelques lymphocytes B de petite taille CD20+ et CD79a + au sein de l'infiltrat, quelques plasmocytes CD138+ polytypiques. Microglie activée CD68+. Pas d'effet cytopathogène viral, pas d'argument pour une infection ni une néoplasie
6	Lésion inflammatoire diffuse avec infiltration de macrophages principalement , IBA fortement +, CD1A -, parfois fusionnant en cellules géantes mononuclées, associés à des lymphocytes majoritairement CD3+, rares CD20+ et plasmocytes. Contingent astrocytaires réactif fortement GFAP +. Manchons périvasculaires présents. Accumulation en "feuillets" intracytoplasmique dans certains macrophages de matériel acidophile PAS+ fibrillaire à l'origine non identifiée. Pas de pathogène
7	
8	

GFAP : Glial fibrillary acidic protein, PAS : Periodic acid-Schiff

Figure 3 : Résumé des caractéristiques des atteintes neurologiques

	Lésions	Localisation	Aspect IRM	LCR	Histologie
1	■	■ ■	■ ■	■	■
2	■	■ ■ ■	■ ■ ■	□	■
3	■	■	■ ■ ■	■	■
4	■	■	■	■	
5	■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■	□	■
6	■	■ ■	■ ■ ■	■	■
7	■	■	■ ■	□	
8	■	■	■ ■	■	

■ Multiples	■ Médullaire	■ Hyper T2 + iso/hypo T1	■ Méningite lymphocytaire
■ Unique	■ Sus-tentorielle	■ Prise de contraste	■ Dissociation albumino-cytologique
	■ Sous-tentorielle	■ Oedème péri-lésionnel	□ Cellularité et biochimie normales
	■ Méningée		■ Inflammatoire
	■ Périphérique		

3.2.5/ Traitement et évolution

3.2.5.1/ Traitement

L'atteinte neurologique a été traitée en première ligne par corticothérapie chez sept des huit patients (tableau 6).

Chez cinq patients, un traitement quotidien a été instauré (et chez un patient il a été poursuivi à la même dose de 0,03mg/kg/j). La posologie initiale était de 1-2mg/kg/j pendant 3 à 6 semaines puis progressivement décroissante. Chez deux patients (n°4 et n°5), le traitement a pu être interrompu avec une durée totale de traitement de 5 et 30 mois respectivement. Chez les trois autres (n° 2, n°3 et n°6), la corticothérapie a été diminuée jusqu'à une faible dose (0,13-0,15mg/kg/j) mais n'a pu être stoppée avec un recul de respectivement 5, 2 et 5 ans.

Chez trois patients (n°1, n°6 et n°7), le traitement a été administré en série de trois bolus, respectivement 1, 3 et 1 séries. Seul le patient n°6 associait bolus et corticothérapie quotidienne.

Chez quatre de ces sept patients traités par corticoïdes, un autre traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur a été introduit conjointement : hydroxychloroquine dans trois cas (n°2, n°3 et n°5), méthotrexate (n°2 et n°5), IgIV (n°1 et

n°5) et micophenolate mofetil (n°4, en remplacement de la et ciclosporine en raison de son potentiel neurotoxique). Les injections d'immunoglobulines ont été poursuivies chez les cinq patients inclus dans des programmes de substitution.

Un des sept patients a nécessité un traitement de deuxième ligne (patient n°1), la bithérapie n'ayant permis qu'une amélioration transitoire de la symptomatologie. Six cures de CICLOPHOSPHAMIDE ont par la suite été effectuées et ont permis une amélioration clinique associée à une régression des lésions.

Le patient n°8 a été traité par IgIV sans que cela ne fasse régresser la symptomatologie. Les manifestations neurologiques initiales ont disparues pendant la chimiothérapie du lymphome de Hodgkin.

Comme évoqué précédemment, trois patients ont présenté plusieurs manifestations cliniques correspondant à de nouvelles lésions (3 atteintes épileptogènes chez le patient n°2, 2 chez le patient n°3 et 4 atteintes non épileptogènes chez le patient n°5). Ces nouvelles manifestations sont à chaque fois survenues en période de diminution ou d'arrêt des traitements immunosuppresseurs. Chez le patient n°2, la 2^{ème} manifestation s'est développée 3 mois après l'arrêt du traitement par HYDROXYCHLOROQUINE et la 3^{ème} en cours de décroissance de la corticothérapie introduite pour des lésions rénales et pulmonaires rattachées à sa granulomatose multiviscérale. Chez le patient n°3, la seconde manifestation s'est développée pendant la décroissance de la corticothérapie, au palier de 0,2mg/kg/j. Le patient n°5 a pour ses 4 manifestations arrêté spontanément ses traitements, la lésion suivante survenant donc dans un contexte d'absence de thérapeutique immunosuppressive.

Tableau 6 : Evolution des manifestations neurologiques

Patient	Traitement	Evolution clinique	Evolution radiologique	Séquelles cliniques	Séquelles radiologiques	Durée de suivi*
1	Corticothérapie en bolus (500mg x 3), 1 cure d'IgIV puis 6 cures de CICLOPHOSPHAMIDE (750mg/m ²)	Epilepsie traitée par LAMOTRIGINE, 3 crises convulsives. Amélioration partielle de la paraparésie spastique	Disparition de la prise de contraste, régression partielle de la lésion. Récidive traitée par corticothérapie	Troubles du comportement et hallucinations auditives et visuelles d'étiologie non déterminée (psychiatrique, médicamenteux ou lésionnel) traités par RISPERIDONE et LOXAPINE. Paraparésie spastique incomplète , traitée par DANTROLENE, BACLOFENE. Dysurie, rétention chronique d'urine et infections urinaires récidivantes ayant nécessité cystectomie et dérivation de type Bricker	Persistance des lésions sans prise de contraste	5
2	Corticothérapie quotidienne à 2mg/kg/j puis décroissance progressive (durée totale 6 mois) + HYDROXYCHLOROQUINE 400mg + CLOBAZAM et de la substitution en IgIV	Pas de nouvelles convulsions	Disparition de 2 des 4 lésions, régression des 2 autres. Apparition d'une nouvelle lésion sus-tentoriale à la baisse de la corticothérapie, asymptomatique.	Pas de récidive pendant 1 an sous CLOBAZAM, HYDROXYCHLOROQUINE 400mg et substitution en IgIV	Disparition progressive de l'ensemble des lésions	10,5
	Corticothérapie quotidienne à 1mg/kg/j pendant 3 semaines puis décroissance (durée totale 1,5 mois) + HYDROXYCHLOROQUINE 400mg au long cours. Poursuite du CLOBAZAM et de la substitution en IgIV	Deux crises dont une après arrêt d'observance du CLOBAZAM, changement d'anti-épileptiques puis bithérapie par LACOSAMIDE + LEVETIRACETAM	Persistance des hypersignaux mais diminution d'intensité des lésions. Disparition progressive de la prise de contraste	Pas de récidive pendant 3 ans sous LACOSAMIDE + LEVETIRACETAM, CORTANCYL 0,15mg/kg, HYDROXYCHLOROQUINE 400mg et substitution en IgIV	Disparition progressive de l'ensemble des lésions	9
	Corticothérapie quotidienne à 1mg/kg/j puis décroissance jusqu'à 0,15mg/kg sans arrêt complet + METHOTREXATE 20mg/semaine. Poursuite du LEVETIRACETAM + LACOSAMIDE et de la substitution	Une récidive après 3 mois d'arrêt des IgIV, unique	Disparition quasi-complète de la lésion, nodule non retrouvé. Apparition puis régression de nouvelles lésions asymptomatiques. Plus de prise de contraste.	Pas d'autres récurrences pendant 4 ans sous LACOSAMIDE + LEVETIRACETAM, METHOTREXATE 20mg, PREDNISONNE 5mg et substitution en IgIV	Persistance d'un feutrage périphérique périlésionnel	5
3	Corticothérapie quotidienne à 1mg/kg/j pendant 6 semaines puis décroissance jusqu'à 0,13mg/kg (5mg) sans arrêt complet + HYDROXYCHLOROQUINE 200mg au long cours + LEVETIRACETAM + poursuite des IgIV	Récidive des crises convulsives, intensification du traitement anti-épileptique par ajout du LACOSAMIDE, augmentation de la dose du LEVETIRACETAM et de l'HYDROXYCHLOROQUINE (400mg)	Diminution de l'intensité et du volume de la lésion temporale gauche avec régression progressive de l'oedème et disparition de la prise de contraste. Stabilité de la lésion et de l'oedème temporal droit avec diminution de la prise de contraste. Disparition de la déviation de la ligne médiane.	Une crise convulsive en contexte de consommation de toxique et de mauvaise observance	Persistance et stabilité de la lésion de la corne antérieure gauche et du bras postérieur de la capsule interne droite.	3
	Majoration de la corticothérapie quotidienne de 0,13mg/kg/j à 0,5 mg/kg/j pendant 6 semaines puis décroissance jusqu'à 0,13mg/kg (5mg) sans arrêt complet, poursuite de l'HYDROXYCHLOROQUINE 200mg au long cours + LEVETIRACETAM + LACOSAMIDE + IgIV	Evolution favorable sous corticothérapie et HYDROXYCHLOROQUINE.	Diminution de la lésion pariétale gauche avec persistance d'une lésion très modérée ne prenant pas le contraste	Pas de récidive de crise convulsive	Hypersignaux ponctiformes pariétaux stables en volume et intensité sans prise de contraste	2
4	Corticothérapie quotidienne à 2mg/kg/j pendant 1 mois puis décroissance (durée totale 5 mois). Passage de la CICLOSPORINE au MICOPHENOLATE MOFETIL + CARBAMAZEPIME et de la substitution en IgIV	Récidives et changement de la CARBAMAZEPIME pour le LEVETIRACETAM	Persistance des hypersignaux T2 temporaux gauche et bilatérales en arrière des 2 carrefours ventriculaires. Pas de prise de contraste. Pas de nouvelles lésion.	Quelques récurrences sous LEVETIRACETAM, poursuite des IgIV	Stabilité des lésions initiales, d'aspect séquellaire	6
5	Corticothérapie quotidienne à 2mg/kg/j pendant 1 mois puis décroissance progressive jusqu'à 0,20 mg/kg/j (durée totale 6 mois) + HYDROXYCHLOROQUINE arrêtée à 2 mois	Disparition de la symptomatologie	Régression partielle des lésions avec quelques prises de contrastes persistantes. Disparition de l'oedème. Apparition d'un épaississement bilatéral méningé de la faux du cerveau en hyposignal T2 et isosignal T1 avec prise de contraste intense au gadolinium évoquant une pachyméningite granulomateuse	Aucune	Persistance d'un hypersignal T2 frontal ne prenant pas le contraste	6,5

5	<p>Corticothérapie quotidienne à 2mg/kg/j pendant 1 mois puis décroissance progressive jusqu'à 0,15mg/kg/j (durée totale 1 an) + METHOTREXATE 15mg/semaine arrêté pour mauvaise tolérance digestive (durée totale 15 mois)</p>	Disparition de la symptomatologie	Lésions stables en taille et intensité, diminution de la prise de contraste et de l'œdème périlésionnel	Nystagmus dans les regards latéraux	Normalisation de la région à l'IRM	5
	<p>Corticothérapie quotidienne à 0,5mg/kg/j, reprise du METHOTREXATE 15mg/semaine. Arrêt spontané à 6 mois</p>	Disparition des vertiges, persistance des acouphènes	Disparition de la lésion	Quelques acouphènes gauches résiduels, non pulsatiles	Normalisation de la région à l'IRM	3
	<p>Corticothérapie quotidienne à 1mg/kg/j pendant 3 semaines puis décroissance progressive. Reprise simultanée du traitement par METHOTREXATE 10mg/semaine et Ig IV. Arrêt de spontané à 3 mois</p>	Disparition de la symptomatologie	Diminution du signal de la lésion sans modification de son extension avec persistance de la prise de contraste à 3 semaines de traitement	Aucune	Pas d'IRM de contrôle	2
6	<p>Trois séries de 3 bolus de corticoïdes (30mg/kg/j) puis relais par corticothérapie quotidienne à 1mg/kg/j pendant 2 mois puis décroissance progressive jusqu'à 0,15mg/kg/j (5mg) sans arrêt complet</p>	Amélioration clinique après bolus de corticoïdes	<p>Régression presque complète de la lésion cérébelleuse. Apparition successive de nouvelles lésions (n=8 au total) de la substance blanche en sus tentorielles, asymptomatiques : 2 volumineuses lésions des centres semi-ovales (améliorées après 3 bolus de corticoïdes) puis sous-corticales frontales et temporales bilatérales, en hypersignal T2 avec prise de contraste à leur apparition</p>	Persistance de séquelles de la paralysie faciale droite. Pas de nouveaux symptômes	<p>Minime cicatrice du vermis. Evolution fluctuante des lésions sus-tentorielles. Diminution de volume sous corticothérapie mais apparition de nouvelles lésions aux faibles doses. Prise de contraste variable, périvasculaire. Anomalie veineuse à la jonction cervico-occipitale post-biopsie</p>	5
7	<p>Traitement d'épreuve d'une gnathostomose par Ivermectine 48h + Notezine 10 jours. Puis corticothérapie en trois bolus (1g x 3). Poursuite de la substitution en IgIV et de la corticothérapie quotidienne à 0,03mg/kg/j sans arrêt complet</p>	Régression de la symptomatologie après bolus de corticoïdes	Disparition de la prise de contraste médullaire et diminution progressive de l'hypersignal T2. Apparition progressive d'une atrophie médullaire en regard de la lésion	Séquelles avec dysesthésies de l'hémicorps droit, déficit moteur partiel du membre inférieur gauche épisodes de dysurie. Traitement par CYMBALTA, RIVOTRIL, LYRICA et TRAMADOL.	Minime hypersignal T2 avec atrophie médullaire persistante et stable	8
8	<p>IgIV puis chimiothérapie (BEACOPP et ABVD)</p>	<p>Amélioration modérée par IgIV puis nette avec la chimiothérapie. Rechute après la rémission du lymphome avec douleurs diffuses et troubles sensitifs des extrémités. A l'EMG: aggravation avec abolition des potentiels sensitifs au membres inférieurs et altérations des potentiels moteurs. Amélioration progressive par IgIV</p>	Disparition de la prise de contraste des nerfs V et du condyle mandibulaire. Rémission complète du lymphome de Hodgkin à 4 ans de la fin du traitement	<p>Persistance de troubles sensitifs des 4 membres ainsi qu'un élargissement du polygone de sustentation. A l'EMG, normalisation des conduction motrices, amplitudes sensitives diminuée aux 4 membres. Traitement sporadique par CLONAZEPAM (environ 1-2 jours/mois)</p>	Aucune	4

NA : non applicable, LCR : liquide céphalorachidien, EMG : électromyogramme, EEG : électroencéphalogramme, IgIV : immunoglobulines intra-veineuses, prot : protéinorachie, gly : glycorachie. * : Délai de suivi depuis l'apparition de la manifestation neurologique, en années

3.2.5.2/ Evolution clinique

La durée du suivi depuis le premier épisode neurologique est de 3-10,5 ans (médiane 5).

Chez les quatre patients ayant présenté une épilepsie, les convulsions ont récidivé (et comme vu précédemment, deux patients (n°2 et 3) ont eu plusieurs lésions épileptogènes). Dans trois cas, le traitement anti-épileptique a dû être intensifié. La fréquence des récives est restée faible sous traitement (≤ 5 crises chez tous les patients). A distance de l'épisode, tous les patients conservent un médicament anti-épileptique au long cours qui permet de contrôler les convulsions.

Concernant les cinq patients avec une symptomatologie non épileptique (n°1, n°5, n°6, n°7 et n°8), les symptômes cliniques ont tous été améliorés par les traitements. Un patient (n°5) a eu quatre atteintes neurologiques différentes et un autre (n°8) a présenté une rechute de la symptomatologie initiale. Celle-ci est apparue quatre mois après la fin de la chimiothérapie du lymphome de Hodgkin, alors en rémission. La récive a été traitée par IgIV et s'est améliorée progressivement.

Des séquelles sont présentes chez ces cinq patients (n°1, n°5, n°6, n°7 et n°8). Ces dernières sont légères chez deux patients (n°2 : nystagmus dans les regards latéraux et n°6 : séquelles de paralysie faciale), modérées chez un patient (n°8 : troubles sensitifs et élargissement du polygone de sustentation) et sévères chez deux patients (n°1 : rétention chronique d'urine avec infections à répétition et dérivation chirurgicale et n°7 : dysesthésies hémicorporelles avec déficit moteur partiel et épisodes de dysurie). Ces trois derniers patients ont nécessité une prise en charge médicamenteuse au long cours.
























3.2.5.3/ Evolution radiologique












Chez sept des huit patients, les lésions radiologiques ont régressé sous traitement. Chez le patient n°4 l'aspect est resté stable. Comme évoqué plus haut, l'absence de prise de contraste évoquait dans son cas des lésions non actives et séquellaires, peu accessibles aux thérapeutiques, ce qui a été confirmé par la stabilité au cours du temps. La vitesse de l'amélioration radiologique a été variable suivant les patients mais systématiquement plus lente que la régression de la symptomatologie clinique initiale. La fréquence des IRM a permis de mettre en évidence la disparition de la prise de contraste avant une diminution de l'intensité et de la taille pour certaines lésions. L'aspect des lésions lors de leur évolution a été variable mais la régression de l'œdème et du caractère inflammatoire a révélé une atteinte d'aspect périvasculaire chez trois patients (n°4, n°6 et n°7). Chez le patient n°7, une atrophie médullaire s'est progressivement installée.

Il n'y a pas eu d'aggravation radiologique ni d'apparition de nouvelles lésions sous corticothérapie à haute-dose. En revanche, de nouvelles lésions asymptomatiques se sont développées chez trois patients. Chez le patient n°5, il s'agissait d'une pachyméningite probablement granulomateuse. Chez le patient n°2, de nouvelles lésions sont apparues à deux reprises suite à la baisse de la corticothérapie à de petites doses (0,13mg/kg/j) et traitée avec succès par l'augmentation transitoire de la posologie. Chez le patient n°6, de nombreuses lésions successives (n=8) sont apparues lors de la diminution de la corticothérapie, traitées par augmentation transitoire de la posologie ou par une série de 3 bolus de corticoïdes. Toutes ces images ont été sensibles à la majoration de la pression thérapeutique.

A distance de l'épisode, sept des huit patients conservent des images séquellaires à l'IRM. Chez le patient n°8, la prise de contraste de la V^{ème} paire crânienne a disparue.

Figure 4 : Résumé du traitement et de l'évolution des atteintes neurologiques

	Traitement	Durée de la corticothérapie	Evolution	Séquelles	Suivi*
1					5 ans
2		≥ 5 ans			10,5 ans
3		≥ 2 ans			3 ans
4		5 mois			6 ans
5		30 mois			6,5 ans
6		≥ 5 ans			5 ans
7					8 ans
8					4 ans

 Corticothérapie quotidienne	 Récidive de l'épilepsie	 Clinique, légères
 Corticothérapie en bolus	 Récidive (non épileptique)	 Clinique, modérées
 Immunoglobulines intraveineuses	 Progression radiologique asymptomatique	 Clinique, sévères
 Immunosuppresseurs		 Radiologiques

*Suivi depuis la première atteinte neurologique.

3.3/ Biologie moléculaire

Six des huit patients ont pu avoir une ou plusieurs analyses génétiques. Chez certains patients, elles ont été effectuées avant même les manifestations neurologiques. La microdélétion 22q11.2 du patient n°1 a été mise en évidence par la technique FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) à 9 ans, soit avant l'apparition des CAI (tableau n°7). Le patient n°5 avait bénéficié d'un séquençage des gènes *RAG1* et *RAG2*, le patient n°7 de celui des gènes *FAS* et *PIK3CD*. Aucune anomalie n'avait été retrouvée. Les explorations génétiques ont été approfondies chez quatre patients suite aux manifestations neurologiques.

Deux patients (n°2 et n°3) ont une mutation hétérozygote pathogène dans *CTLA4* identifiée sur séquençage selon la méthode de Sanger.

Une forme anormale de *LRBA* a été détectée chez le patient n°5 par séquençage selon la méthode de Sanger. La faible quantité de matériel n'a pas pu permettre de confirmer cette anomalie et le patient est depuis perdu de vue, empêchant tout nouveau prélèvement. La signification de cette forme est inconnue et constitue davantage une piste à explorer qu'un résultat formel.

Chez le patient n°6, le panel de gènes n'a pas retrouvé de mutation connue pour être pathogène. Trois variants rares hétérozygotes ont été retrouvés (dans les gènes *NOD2*, *RankL/OPG* et *PARP4*) dont la signification et la pathogénicité ne sont pas connues, ne permettant pas à l'heure actuelle d'en imputer un ou plusieurs à la dysimmunité du patient. Pour les trois patients sans mutation retrouvée en méthode Sanger et n'ayant pas été analysés sur le panel (patients n°4, n°7 et n°8), de nouveaux prélèvements sont prévus lors de la prochaine consultation afin de compléter les analyses.

Tableau 7 : Résultats génétiques		
Patient	Altérations génétiques	Gènes non mutés
1	Microdélétion 22q11.2	
2	Mutation hétérozygote de <i>CTLA4</i> p.T106P *	
3	Mutation hétérozygote de <i>CTLA4</i> p.Y135fsX *	
4		
5	Forme anormale de <i>LRBA</i> *	<i>RAG1</i> *- <i>RAG2</i> *
6		Panel de 250 gènes
7		<i>FAS</i> *- <i>PIK3CD</i> *
8		

* Gènes ayant été séquencés individuellement selon la méthode de Sanger
fs : frameshift (décalage du cadre de lecture)

4/ Discussion

4.1/ Epidémiologie des manifestations neurologiques dans les cytopénies auto-immunes

La présence de symptômes neurologiques est rare dans le cadre des CAI de l'enfant et seulement 8 patients correspondaient aux critères d'inclusion sur les 1167 enregistrés dans la base de données. Le mode d'identification des patients ne permet pas de calculer une prévalence fiable.

La rareté de cette association explique la faible abondance de la littérature, composée exclusivement de cas cliniques présentant des manifestations toutes apparues à l'âge adulte, à l'exception d'un patient.

Quatre des cas cliniques publiés ont développé une atteinte du système nerveux central (SNC). Une patiente a présenté des vertiges et des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques ayant révélé une masse encéphalique caractérisée histologiquement par une infiltration lymphoplasmocytaire.⁹⁴ Elle a ensuite développé un SE 3 ans après l'atteinte neurologique. Deux cas d'atteintes démyélinisantes du SNC ont également été rapportés chez des patients ayant un PTI suivant un traitement : l'un après RITUXIMAB,⁹⁵ le second sous la forme d'une sclérose en plaque après splénectomie.⁹⁶ Une patiente a présenté une myélite à anticorps anti-aquaporine 4 concomitante d'un PTI, l'ensemble ayant été relié à une infection à *Helicobacter Pylori* et régressif après traitement de celle-ci.⁹⁷

Quatre cas d'atteintes du système nerveux périphérique (SNP) ont été rapportées. Deux concernent des polyradiculonévrites chroniques associée à des SE. Dans un cas l'atteinte neurologique a précédé le SE de 17 mois. Dans l'autre elle est apparue au cours de l'évolution des cytopénies.^{98,99} Dans une des séries publiées, on retrouve un patient ayant développé un syndrome de Guillain-Barré.¹⁵ Un cas de polyneuropathie associée à un PTI a également été publié mais l'autopsie a révélé des hémorragies intra-nerveuses, rapportant l'origine de la symptomatologie à un phénomène hémorragique et non auto-immun.¹⁰⁰

4.2/ Contexte de survenue des manifestations neurologiques

Les patients décrits ici présentent un tableau clinique comparable sous plusieurs aspects. Du point de vue de l'atteinte neurologique, survenue presque exclusivement dans le

cadre d'un SE, cytopénie la plus rare des trois CAI étudiées. Au niveau de la symptomatologie dysimmunitaire présentée par ces patients (lymphoprolifération et des nodules pulmonaires principalement). Et enfin par les anomalies biologiques associées (hypogammaglobulinémie et lymphopénies). Dans la cohorte de Aladjidi *et al.*, des manifestations dysimmunitaires sont retrouvées chez 60% des SE, principalement constituées d'une lymphoprolifération et d'une hypogammaglobulinémie.⁷ La sous-population étudiée ici ne présente donc pas d'autre atteinte inhabituelle, outre les symptômes neurologiques, qui permette de la différencier des autres patients ayant un SE. Notre cohorte se distingue principalement par la richesse du tableau clinico-biologique, avec systématiquement une autre atteinte d'organe et des anomalies biologiques dysimmunitaires. Les huit patients étudiés sont tous de sexe masculin mais ici aussi la taille de l'effectif empêche toute extrapolation. Une prépondérance masculine a été notée pour les SE à révélation précoce et s'inversait pour ceux apparaissant chez les enfants plus âgés.⁷ L'âge de révélation de la première cytopénie (11,5 ans) est aussi chez tous les patients (sauf le n°1) également l'âge de révélation de la dysimmunité. Il est plus tardif que l'âge moyen de l'ensemble des patients avec un SE de la cohorte OBS'CEREVANCE qui est de 5,4 ans.⁷

Il ne semble pas y avoir de caractéristique particulière aux cytopénies des patients de ce travail, même si le faible effectif ne permet pas une comparaison statistique. La sévérité, l'évolution et l'intensité thérapeutique sont semblables à celles rapportées dans les SE. Seule la plus grande fréquence de NAI (20% dans la cohorte de Aladjidi *et al.*) pourrait être atypique, s'intégrant ici encore dans le cortège dysimmunitaire accompagnant le SE.⁷ Plusieurs patients ont présenté des manifestations cliniques évocatrices d'ALPS mais l'excès de lymphocytes T doubles-négatifs n'était présent que chez un d'entre eux, sans autres critères diagnostiques. En revanche, la présence d'une hypogammaglobulinémie fut très fréquente, concernant sept des huit patients. Cette dernière a été identifiée à chaque fois lors du bilan étiologique des cytopénies et non en raison d'une symptomatologie infectieuse. Cette présentation diffère donc des hypogammaglobulinémies à révélation précoce (< 6 ans) qui sont principalement diagnostiquées *via* des manifestations infectieuses.¹⁰¹

Les cytopénies sont apparues dans l'enfance mais les manifestations neurologiques ont débuté plus tardivement avec un délai de médian de 6 ans par rapport à l'auto-immunité hématologique. La séquence a été semblable chez tous les patients : CAI initialement, découverte des anomalies immunologiques lors du bilan de CAI (avec très fréquemment

hypogammaglobulinémie), apparition d'une atteinte d'organe puis manifestations neurologiques. Ces dernières survenaient après plusieurs années d'évolution de la CAI et alors que l'auto-immunité hématologique était contrôlée voire qu'elle avait disparue. Aucune manifestation neurologique n'a par ailleurs été concomitante d'une poussée de CAI alors que le bilan étiologique a mis en évidence certaines atteintes d'organes auparavant non diagnostiquées.

L'âge médian d'apparition de la première CAI (18 ans) souligne la difficulté à définir la séparation adulte/enfant dans la pratique clinique. Ces patients initialement suivis par des hématologues pédiatres ont été pris en charge par des neurologues adultes lors de l'atteinte neurologique. Il est cependant probable que les manifestations s'intègrent dans le cadre de la pathologie pédiatrique. Par ailleurs, il est possible que la nature des SE de l'adultes soit différente de celle des SE pédiatriques : sur 68 cas de SE de l'adulte dans la cohorte de Michel *et al.*, aucun PID n'était rapporté pour 8 cas d'hémopathies malignes alors que sur les 156 SE de l'enfant de l'étude de Aladjidi *et al.*, 3 et 0 cas ont été respectivement retrouvés.^{7,58} L'apparition progressive de la symptomatologie est classique mais le chevauchement avec l'âge adulte, en plus de poser un problème nosologique, peut surtout rendre la recherche étiologique plus délicate. La poursuite de la collaboration entre pédiatres et internistes après le passage du patient à un équipe d'adulte améliore probablement la prise en charge.

4.3/ Aspects cliniques et radiologiques

La présentation neurologique a été polymorphe sans trait commun identifiable mais d'installation aiguë à chaque fois. La grande majorité des manifestations affectaient le SNC, seules deux ont concerné le SNP (troisième manifestation du patient n°5 et patient n°8).

Les atteintes du SNC impliquaient la substance blanche, avec une localisation variable, pouvant concerner tous les étages dont la moelle épinière. La relecture radiologique montre des traits communs marqués par un aspect de lésion inflammatoire active, en hypersignal T2 avec une prise de contraste et parfois un œdème périlésionnel. Ce caractère inflammatoire des lésions concorde avec la présentation aiguë de la symptomatologie. Seul l'aspect radiologique du patient n°4 fait figure d'exception. Les lésions initiales étaient d'allure ancienne, sans prise de contraste et non évolutives sur les IRM de contrôle, ce qui a fait évoquer le rôle d'un facteur intercurrent ayant déclenché les crises convulsives sur des lésions pré-existantes.

Un patient a présenté une lésion centrée d'emblée sur un vaisseau et dont l'histologie confirmait la nature vascularitique. Toutefois, lors de la régression des lésions après traitement, cet aspect a pu être retrouvé de manière inconstante chez d'autres patients.

Aucun patient n'a développé de lésions nécrosantes. Bien que dans la moitié des cas une méningite lymphocytaire aseptique ait été présente, l'atteinte radiologique des méninges n'a été retrouvée que chez 2 patients, l'une d'emblée et l'autre au cours de l'évolution.

Si toutes les manifestations cliniques ont été associées à des lésions radiologiques, l'inverse ne s'est pas vérifié. En effet, les lésions asymptomatiques ont été fréquentes. De même, la progression radiologique n'était pas systématiquement associée à des manifestations cliniques. Cette situation est comparable à celle décrite dans le lupus pour lequel des hyperintensités T2 sont surreprésentées chez les patients par rapport à la population générale mais peuvent être parfaitement asymptomatiques.^{102,103} Cette dissociation rend complexe l'interprétation de l'apparition de nouvelles lésions radiologiques asymptomatiques chez les patients de cette cohorte. La décision de traiter ces lésions ou non doit dépendre des caractéristiques de la ou des lésion(s) (nombre, taille, prise de contraste, œdème périlésionnel, localisation...) et non être systématique.

4.4/ Histologie et diagnostic étiologique des manifestations neurologiques

Les histologies des prélèvements retrouvaient un aspect inflammatoire dont le mécanisme était probablement variable mais impliquait une dysimmunité cellulaire. Les cellules majoritaires étaient soit des lymphocytes soit des macrophages selon les patients et même selon les prélèvements : le patient n°5 a eu deux histologies avec deux types cellulaires prédominants différents. L'aspect péri-vasculaire de l'inflammation a été fréquent puisque signalé dans cinq biopsies. La présence de granulome a été plus rare et ne concernait que deux patients (n°3 et n°5). Le SE n'a pas été associé à une atteinte granulomateuse et seuls des granulomes extra-cérébraux ont été rapportés dans une cohorte de PTI.¹⁰⁴ Une relecture centralisée de l'histologie est en cours afin de comparer directement les différentes biopsies.

Il a été difficile de conclure sur l'origine des manifestations neurologiques chez plusieurs patients, parfois même alors qu'une histologie était disponible. Les tableaux des patients n°4 et n°5 ont fait évoquer le diagnostic de leuco-encéphalopathie multifocale

progressive qui a été infirmé par le caractère non progressif des lésions et la négativité de la PCR JC virus dans le LCR.

Le cas du patient n°8 a été complexe. La ganglionopathie sensitive est survenue dans un contexte de douleurs lombaires inflammatoires associées à de multiples lésions osseuses révélatrices d'un lymphome de Hodgkin. L'atteinte pouvant être paranéoplasique ou s'intégrer dans la dysimmunité constitutionnelle du patient. Les anticorps anti-neuronaux (anti-Hu, -Ri, -Yo, -GAD, -CV2, -Tr) ont été recherchés dans le sérum et le LCR et négatifs à 2 reprises, ne permettant pas de retenir ni d'exclure la première hypothèse. L'étiologie des manifestations n'a donc pas pu être déterminée. En cas d'origine paranéoplasique, il n'y aurait pas de lien actuellement connu avec la dysimmunité du patient. Néanmoins, il a été rapporté un cas de syndrome de Guillain-Barré-Strohl paranéoplasique d'une leucémie lymphoblastique B chez un patient ayant un DICV associé à un SE.¹⁰⁵

Finalement chez tous les patients, l'origine dysimmunitaire a été retenue par exclusion des autres étiologies possibles, aux premiers rangs desquelles les causes infectieuses et tumorales. D'une part en raison de l'absence d'arguments pour ces 2 étiologies et d'autre part sur la somme des éléments évoquant l'atteinte auto-immune (l'IRM, le LCR, l'histologie, l'évolution sous corticothérapie). Nous sommes ici dans une situation comparable à celle de manifestations neurologiques dans un certain nombre de maladies systémiques comme par exemple le neuro-lupus, pour lequel le diagnostic se fait principalement par exclusion, faute de biomarqueurs actuellement validés.^{106,107}

L'exclusion d'autres maladies auto-immunes a parfois été plus délicat devant les présentations cliniques qui ont conduit à évoquer un lupus érythémateux systémique, un syndrome de Goujerot-Sjögren ou une sarcoïdose. Ces diagnostics n'ont pas été retenus en raison d'arguments insuffisant ou de critères diagnostics manquants. Dans les situations où le diagnostic étiologique est plus délicat, la recherche génétique d'un DIP peut parfois permettre d'aboutir à une conclusion.

4.5/ Déficits immunitaires primitifs sous-jacents et physiopathologie

Avant que les analyses génétiques aient été réalisées, le diagnostic de DICV a été évoqué chez les patients ayant une hypogammaglobulinémie mais celui-ci est difficile à retenir dans la situation présente. D'abord car la preuve d'un défaut de réponse vaccinale ou de l'absence d'iso-hémagglutinine n'a pas toujours été apportée. Mais, de manière générale, car le diagnostic de DICV nécessite une exclusion des autres causes

d'hypogammaglobulinémies pour être retenu.¹⁰⁸ Trois patients ont effectivement une mutation dans l'axe CTLA4/LRBA. Le tableau clinique présenté par ces trois patients est proche des descriptions des entités CHAI et LATAIE récemment publiées.⁸² Ces deux DIP comportent fréquemment une atteinte neurologique puisqu'elle est présente dans quatre des 21 cas (20%) de CHAI et trois des 28 cas (11%) de LATAIE publiés à ce jour.⁸² Les caractéristiques histologiques de ces atteintes sont semblables à celles des patients de cette cohorte. Trois des quatre cas de CHAI ont eu une analyse histologique du tissu encéphalique qui retrouvait un infiltrat lympho-histiocytaire T polyclonal dans un cas, un tissu inflammatoire à prédominance lymphocytaire dans l'autre et des granulomes dans le dernier.^{78,79} Les trois cas de LATAIE avec atteinte neurologique partageaient une histologie granulomateuse.^{74,84}

Ces granulomes pourraient avoir un intérêt dans l'orientation étiologique. La première étiologie évoquée chez les deux patients de la cohorte avec un granulome intracérébral (n°3 et n°5) a été un également un DICV. En effet, la granulomatose est une atteinte classique (même si seules de rares localisations cérébrales ont été décrites),^{109,110} et présence de granulomes est associée à une auto-immunité hématologique.⁵⁰ Dans les deux cas, l'analyse génétique retrouvait une anomalie de l'axe CTLA4/LRBA (avec la réserve nécessaire concernant le caractère pathologique de la forme anormale de *LRBA* retrouvée chez le patient n°5). Le patient n°3, atteint d'une granulomatose multiviscérale, était également porteur d'une mutation hétérozygote dans *CTLA4*. Le patient n°1, porteur d'un syndrome de DiGeorge et ayant des microgranulomes pulmonaires n'a pas été exploré pour *CTLA4* et *LRBA*.

Les atteintes neurologiques actuellement décrite dans les entités CHAI et LATAIE ont à chaque fois été associées à des CAI. Parmi les quatre patients rapportés dans la littérature avec une mutation hétérozygote dans *CTLA4* et qui ont développés des lésions cérébrales, tous présentaient une atteinte hématologique : un avait un SE, 2 autres un PTI et le dernier une AHAI.^{78,79} De même, les trois patients rapportés porteurs d'une mutation homozygote/hétérozygote composite dans *LRBA* qui ont présentés des lésions cérébrales avaient une CAI : un dans un cas PTI et un dans les eux autres SE.^{74,84} Ces deux entités semblent donc avoir un tropisme neurologique fort et associé à des CAI. Toutefois, ce ne sont probablement pas les seuls DIP pouvant être en cause. Le patient n°6 n'a en effet aucune mutation de cet axe et le patient n°1 est porteur d'un syndrome de DiGeorge. Chez ce dernier se pose la question d'un autre élément à l'origine de sa dysimmunité marquée.

L'autoimmunité, notamment hématologique, est classiquement décrite dans la microdélétion 22q11.2.¹¹¹ L'association hypogammaglobulinémie-SE-DiGeorge a déjà été publiée chez un enfant de 8 ans.¹¹² En revanche, il n'a, à notre connaissance, jamais été rapporté d'atteinte neurologique ni de microgranulomes pulmonaires.^{111,113-115}

Les analyses génétiques étant incomplètes dans notre série de patients, d'autres DIP pourraient être à l'origine de l'association CAI-atteintes neurologiques. La proportion de cette association due aux mutations de *LRBA* et *CTLA4* ne peut pas être estimée.

Les éléments analysés lors du diagnostic et de la prise en charge des patients de la cohorte ne permettent pas de comprendre l'ensemble de la physiopathologie des lésions neurologiques. Les mutations de *CTLA4* ou *LRBA* sont responsables d'une perte de fonction de la protéine CTLA4. Ces mutations sont responsables d'un défaut d'inhibition de l'activation lymphocytaire T et en particulier des Treg. Ces derniers n'assurent plus leur rôle de maintien de l'homéostasie lymphocytaire et d'inhibition de l'auto-immunité. Ces anomalies expliquent l'infiltrat lymphocytaire T et le défaut de régulation de la réponse cellulaire.⁸² Les facteurs impliqués dans la localisation neurologique de cet infiltrat ne sont pas connus.

Tous les patients de cette cohorte ne partagent pas une anomalie de *CTLA4* ou de *LRBA* et les mécanismes physiopathologiques chez eux sont inconnus. Comme vu précédemment, il existe plusieurs points communs entre les différentes manifestations cliniques faisant suspecter que certains éléments de la physiopathologie pourraient être partagés entre les patients de cette cohorte. Les explorations immunologiques effectuées chez les patients ici ont mis en évidence des lymphopénies des différentes lignées. Cette lymphopénie a été décrite dans les entités CHAI et LATAIE dans lesquelles elle concerne principalement le répertoire B et est associée à une hypogammaglobulinémie.^{79,82} Peu de patients ont eu une quantification plus précise des sous populations T CD4, T CD8 et B. Notamment, il a été décrit dans les CHAI et LATAIE une augmentation des lymphocytes B CD21^{lo}, considérés comme « épuisés », mais ce marqueur n'a pas été étudié chez nos patients.^{79,82} Afin de progresser dans l'étude de la physiopathologie, des études approfondies quantitatives et fonctionnelles des lymphocytes T et B seraient donc souhaitables.

Le SE est probablement une entité hétérogène au niveau génétique comme au niveau phénotypique. Chez les patients inclus dans ce travail, c'est la ou les cytopénies qui ont marqué le début de la symptomatologie mais le tableau dysimmunitaire s'est progressivement enrichi, se rapprochant de DIP connus. Les manifestations cliniques associées aux DIP étant très variées et se chevauchant largement entre les différentes entités, la recherche successive de mutations des différents gènes candidats n'est pas la stratégie la plus appropriée dans ces situations. Le développement du NGS par panel de gènes, voire d'exome complet en fonction des centres permet d'augmenter nettement la probabilité d'identifier le gène impliqué en cas de maladie monogénique. Il paraît judicieux de pouvoir dépister précocement un DIP dans la prise en charge des patients afin de permettre une prise en charge adaptée au niveau pluridisciplinaire, médical, génétique et psychologique.

La thérapeutique peut également être influencée par la découverte d'un DIP en rendant certains patients éligibles à une « thérapie ciblée ». En effet, plusieurs publications ont rapporté une amélioration clinique marquée et prolongée chez des patients avec un LATAIE après traitement par abatacept.^{82,84,116} Cette protéine de fusion est composée du fragment Fc d'IgG1 associé au fragment extracellulaire de la protéine CTLA4. Son administration agirait comme thérapeutique de « substitution » de CTLA4. Le traitement par abatacept a été également rapporté comme efficace chez un patient avec un CHAI.¹¹⁷

4.6/ Traitement et évolution

Les atteintes neurologiques de nos patients ont été sensibles aux traitements mis en œuvres en première ligne, une seconde ligne n'ayant été nécessaire que chez deux patients. La corticothérapie a été le traitement le plus utilisé et a été efficace à chaque fois. Les doses, les modalités d'administration (en bolus ou en prises quotidiennes) et la durée du traitement ont été variables. L'effectif ne permet pas de déterminer un éventuel schéma comme étant supérieur, mais le seul patient ayant eu des bolus sans relai quotidien a nécessité un traitement de seconde ligne. Inversement, tous les patients traités par corticothérapie quotidienne ont montré une régression des symptômes et des lésions. La régression des lésions radiologiques a été plus lente que celle de la symptomatologie clinique.

La sensibilité aux corticoïdes et/ou autres immunosuppresseurs associés marque un point commun supplémentaire de ces atteintes neurologiques. Il existe une certaine

corticodépendance pour plusieurs patients qui ont présenté une progression ou une apparition de lésions à la diminution de la corticothérapie. La corticothérapie a parfois été particulièrement prolongée et chez certains patients le traitement était encore en cours au moment de l'analyse, ne permettant pas de calculer une durée de traitement. L'inflammation du SNC est donc chronique chez ces patients et nécessite une immunosuppression maintenue de manière prolongée afin d'éviter la progression radiologique. De même, une surveillance radiologique lors de la décroissance des traitements est nécessaire afin de dépister une progression radiologique. Ceci afin de pouvoir éventuellement la traiter avant que des manifestations cliniques ne surviennent.

Si l'évolution a été favorable et le processus auto-immun contrôlé chez chaque patient, les séquelles neurologiques sont fréquentes, nécessitant thérapeutique ou rééducation. Aucun patient n'a pu être sevré de son traitement anti-épileptique. Les séquelles sont lourdes chez un des deux patients ayant présenté une atteinte médullaire (patient n°1), alors même que le processus inflammatoire semble s'être stoppé.

Au niveau encéphalique, l'imagerie est rarement normalisée. Chez les patients dont l'inflammation du SNC semble contrôlée, il persiste cependant des images à l'allure non inflammatoires et séquellaires.

4.7/ Impact et limites de ce travail

Ce travail présente plusieurs limites. Premièrement en raison du faible nombre de patients inclus. Ceci est inhérent au sujet, les cytopénies auto-immunes sont des maladies rares en pédiatries et la sélection d'une atteinte spécifique restreint l'effectif. La large cohorte du CEREVANCE a permis cependant d'identifier 8 patients et la collecte des données a été possible pour chacun d'entre eux. Il est possible que des patients ayant eu des manifestations neurologiques n'aient pas été enregistrés comme tels dans OBS'CEREVANCE. Pour limiter ce biais, un appel à contribution a été effectué lors du congrès 2015 de la SHIP et de la réunion annuelle du CEREVANCE. Il a permis d'inclure un patient supplémentaire dans la base de données et dans ce travail.

Deuxièmement, la prise en charge de ces patients a été multicentrique et non uniformisée entre les différents centres. Pour pallier à cette limitation et à l'absence de centralisation des examens complémentaires, une relecture centralisée des imageries a été effectuées pour cette étude. De plus, si les examens histologiques ont d'abord été lus par les

pathologistes de chaque centre, un second avis a été demandé pour interpréter les histologies difficiles de chaque patient.

Enfin, la description de ces patients montre encore une fois que l'histoire naturelle des SE est difficilement prévisible, variable et que d'autres atteintes peuvent progressivement se déclarer. Un suivi au long cours de ces patients est donc souhaitable, pour leur prise en charge d'une part, mais également pour décrire l'évolution encore peu connues de ces pathologies d'autre part.

Malgré ces limitations, la présente série de patients présentant une CAI et des manifestations neurologiques est la plus importante à ce jour. Elle permet de mieux connaître cette association peu fréquente.

4.8/ Proposition de conduite à tenir

Ce travail ne permet pas d'établir une conduite à tenir standardisée envers des patients présentant une atteinte neurologique dans un contexte de cytopénie auto-immune, notamment en raison de la variabilité des manifestations et des histoires cliniques. Il permet néanmoins de proposer des éléments de prise en charge.

Premièrement, concernant les examens complémentaires à réaliser devant une atteinte neurologique chez un patient ayant une CAI. L'IRM de la région incriminée est indispensable avec des séquences standards en T1, T2 et FLAIR. Une IRM cérébrale paraît judicieuse même en cas de lésion médullaire en raison de la possibilité de lésions asymptomatiques. L'examen du LCR est nécessaire et doit inclure les PCR virales (éventuellement d'une culture fongique et d'une recherche d'antigène cryptocoque), une recherche de synthèse intra-thécale d'immunoglobulines et, si possible, un phénotypage lymphocytaire, qui permettraient d'argumenter l'origine dysimmunitaire en excluant une atteinte infectieuse. Un EEG intercritique est utile en cas de convulsions afin de dépister une autre cause d'épilepsie. L'utilité d'un examen histologique est plus difficile à préciser. Lorsqu'il a été pratiqué dans notre série, il n'a pas permis de poser un diagnostic formel mais d'authentifier le caractère inflammatoire de la lésion. Etant donné son caractère invasif, son principal intérêt semble la recherche d'une étiologie tumorale en cas d'atteinte évocatrice. Les autres examens dépendent des manifestations cliniques présentées et ont pour objectifs : d'abord d'éliminer les causes infectieuses et tumorales qui pourraient également être favorisées par la dysimmunité constitutionnelle ; ensuite d'argumenter l'origine immunologique ; enfin de rechercher une maladie auto-immune connue.

Deuxièmement, concernant le traitement, la mise en place d'une corticothérapie (ou la majoration de celle-ci lorsque déjà présente) est à recommander en première ligne. La prise quotidienne à posologie initiale de 1-2mg/kg/j semble préférable. La décroissance doit intervenir progressivement avec une surveillance radiologique permettant de dépister l'apparition de nouvelles lésions ou la progression de celle(s) existante(s) lors de la diminution de la posologie. Les données ne permettent pas de préciser l'intérêt du traitement par IgIV, en bithérapie ou en seconde ligne. En cas d'échec de la corticothérapie, un traitement immunosuppresseur est préférable, dont la nature est à discuter au cas par cas. Son association aux corticoïdes dès la première ligne de traitement n'est probablement pas utile de manière systématique, les lésions s'étant ici toutes révélées corticosensibles.

Troisièmement, la surveillance neurologique de ces patients doit être attentive et la prise en charge précoce car si les traitements entrepris ici ont été en général cliniquement efficaces, les séquelles sont très fréquentes et encouragent une surveillance rapprochée avec une prise en charge rééducative lorsque justifié. La normalisation de l'imagerie n'est pas la règle et, même en cas d'amélioration clinique, une fréquence initialement rapprochée des imageries (au moins 3-6 mois) semble nécessaire pour évaluer la régression des lésions et pour dépister l'apparition de nouvelles.

Et quatrièmement, la surveillance non neurologique doit probablement être élargie, sinon intensifiée, car l'atteinte du système nerveux paraît synonyme de lésions dysimmunitaires d'autres organes. Elles sont propres à chaque patient et le dépistage reste principalement clinique. Cependant, étant donné la fréquence des nodules pulmonaires, un scanner thoracique paraît utile même en l'absence de symptomatologie.

Pour conclure, une recherche de DIP doit être recommandée systématiquement en cas d'atteinte neurologique associée à une cytopénie auto-immune, particulièrement une recherche de mutation de *LRBA* et *CTLA4*. Ses modalités (gène candidat ou NGS) sont à discuter avec un centre expert. En cas de mutation de *LRBA* ou *CTLA4* identifiée, l'indication d'un traitement spécifique du DIP est à discuter avec le centre de référence.

5/ Conclusion

Les atteintes neurologiques sont des manifestations rares dans les cytopénies auto-immunes de l'enfant. Elles concernent principalement les syndromes d'Evans, exceptionnellement les anémies hémolytiques auto-immunes. La description des huit patients présentés a montré une hétérogénéité des présentations cliniques et de la topographie des lésions. Toutefois, ces atteintes ont partagé une origine inflammatoire commune et une corticosensibilité importante. Les mécanismes impliqués dans le développement d'une inflammation neurologique chronique chez ces patients ne sont pas connus à ce jour.

Les atteintes neurologiques ici décrites se sont intégrées à des tableaux dysimmunitaires associant syndrome d'Evans, anomalies immunobiologiques et atteintes d'organes. Le phénotype de ces patients est évocateur d'un déficit immunitaire primitif, qui a pu être confirmé chez certains d'entre eux. Ce travail contribue donc à rattacher certains syndrome d'Evans à un déficit immunitaire primitif, ce qui peut avoir des conséquences thérapeutiques dans certaines situations. La poursuite de la caractérisation moléculaire des syndromes d'Evans est nécessaire afin de mieux comprendre le développement de cette auto-immunité et son spectre pour *in fine* améliorer la prise en charge de cette maladie rare.

6/ Bibliographie

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386–2393.
2. Hamidpour M, Khalili G, Tajic N, Shamsian BBS, Hamidpour R. Comparative of three methods (ELIZA, MAIPA and flow cytometry) to determine anti-platelet antibody in children with ITP. *Am. J. Blood Res*. 2014;4(2):86–92.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190–4207.
4. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am. J. Hematol*. 2010;85(3):174–180.
5. Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome. *Arch. Dis. Child*. 1995;72(2):125–128.
6. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014;124(22):3308–3315.
7. Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, et al. Evans Syndrome in Children: Long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Front. Pediatr*. 2015;3:79.
8. Buchanan GR, Boxer LA, Nathan DG. The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood. *J. Pediatr*. 1976;88(5):780–783.
9. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011;96(5):655–663.
10. Vaglio S, Arista MC, Perrone MP, et al. Autoimmune hemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases. *Transfusion (Paris)*. 2007;47(1):50–54.
11. Habibi B, Homberg JC, Schaison G, Salmon C. Autoimmune hemolytic anemia in children. A review of 80 cases. *Am. J. Med*. 1974;56(1):61–69.
12. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *AMA Arch. Intern. Med*. 1951;87(1):48–65.
13. Mathew P, Chen G, Wang W. Evans syndrome: results of a national survey. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 1997;19(5):433–437.
14. Pui CH, Wilimas J, Wang W. Evans syndrome in childhood. *J. Pediatr*. 1980;97(5):754–758.
15. Savaşan S, Warriier I, Ravindranath Y. The spectrum of Evans' syndrome. *Arch. Dis. Child*. 1997;77(3):245–248.
16. Wang WC. Evans syndrome in childhood: pathophysiology, clinical course, and treatment. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 1988;10(4):330–338.
17. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J. Lab. Clin. Med*. 1951;38(1):1–10.
18. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin. Hematol*. 2007;44(4 Suppl 5):S3–S11.
19. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*. 2003;102(3):887–895.
20. Lepage A, Leboeuf M, Cazenave JP, et al. The alpha(IIb)beta(3) integrin and GPIb-V-IX complex identify distinct stages in the maturation of CD34(+) cord blood cells to megakaryocytes. *Blood*. 2000;96(13):4169–4177.

21. Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J. Clin. Invest.* 1998;102(7):1393–1402.
22. Hu Y, Ma D, Shan N, et al. Increased number of Tc17 and correlation with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *PLoS One.* 2011;6(10):e26522.
23. Olsson B, Andersson P-O, Jernås M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat. Med.* 2003;9(9):1123–1124.
24. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2007;110(8):2924–2930.
25. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood.* 2004;103(7):2645–2647.
26. Sakakura M, Wada H, Tawara I, et al. Reduced Cd4+Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb. Res.* 2007;120(2):187–193.
27. Yu J, Heck S, Patel V, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112(4):1325–1328.
28. Nishimoto T, Satoh T, Takeuchi T, Ikeda Y, Kuwana M. Critical role of CD4(+)/CD25(+) regulatory T cells in preventing murine autoantibody-mediated thrombocytopenia. *Exp. Hematol.* 2012;40(4):279–289.
29. Hed J. Role of complement in immune or idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992 Suppl.* 1998;424:37–40.
30. Barcellini W. New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus. Med. Hemotherapy Off. Organ Dtsch. Ges. Für Transfusionsmedizin Immunhämatologie.* 2015;42(5):287–293.
31. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun. Rev.* 2014;13(4-5):560–564.
32. Fagiolo E, Abenante L. Lymphocyte activation and cytokine production in autoimmune hemolytic anaemia (AIHA). *Autoimmunity.* 1996;24(3):147–156.
33. Fagiolo E. Immunological tolerance loss vs. erythrocyte self antigens and cytokine network dysregulation in autoimmune hemolytic anaemia. *Autoimmun. Rev.* 2004;3(2):53–59.
34. Gilsanz F, De La Serna J, Moltó L, Alvarez-Mon M. Hemolytic anemia in chronic large granular lymphocytic leukemia of natural killer cells: cytotoxicity of natural killer cells against autologous red cells is associated with hemolysis. *Transfusion (Paris).* 1996;36(5):463–466.
35. Ward FJ, Hall AM, Cairns LS, et al. Clonal regulatory T cells specific for a red blood cell autoantigen in human autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2008;111(2):680–687.
36. Xu L, Zhang T, Liu Z, et al. Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia. *Exp. Hematol.* 2012;40(12):994–1004.e4.
37. Ahmad E, Elgohary T, Ibrahim H. Naturally occurring regulatory T cells and interleukins 10 and 12 in the pathogenesis of idiopathic warm autoimmune hemolytic anemia. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011;21(4):297–304.
38. Wang W, Herrod H, Pui CH, Presbury G, Wilimas J. Immunoregulatory abnormalities in Evans syndrome. *Am. J. Hematol.* 1983;15(4):381–390.
39. Karakantza M, Mouzaki A, Theodoropoulou M, Bussel JB, Maniatis A. Th1 and Th2 cytokines in a patient with Evans' syndrome and profound lymphopenia. *Br. J. Haematol.* 2000;110(4):968–970.
40. Yong M, Schoonen WM, Li L, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br. J. Haematol.* 2010;149(6):855–864.
41. Sneller MC, Dale JK, Straus SE. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003;15(4):417–421.
42. Kwon S-W, Procter J, Dale JK, Straus SE, Stroncek DF. Neutrophil and platelet antibodies in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Vox Sang.* 2003;85(4):307–312.

43. Fleisher TA. The autoimmune lymphoproliferative syndrome: an experiment of nature involving lymphocyte apoptosis. *Immunol. Res.* 2008;40(1):87–92.
44. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood.* 2010;116(14):e35–40.
45. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2014;5:162.
46. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J. Autoimmun.* 2014;48-49:10–13.
47. Seif AE, Manno CS, Sheen C, Grupp SA, Teachey DT. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. *Blood.* 2010;115(11):2142–2145.
48. Lube GE, Ferriani MPL, Campos LMA, et al. Evans Syndrome at Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis: A Large Multicenter Study. *Pediatr. Blood Cancer.* 2016;63(7):1238–1243.
49. Teachey DT, Manno CS, Axsom KM, et al. Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood.* 2005;105(6):2443–2448.
50. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias. *Hematol. Educ. Program Am. Soc. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2009;139–143.
51. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin. Exp. Immunol.* 1997;109 Suppl 1:1–28.
52. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2008;46(10):1547–1554.
53. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova J-L, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;120(4):776–794.
54. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin. Immunol. Orlando Fla.* 1999;92(1):34–48.
55. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;134(1):116–126.e11.
56. Zuelzer WW, Mastrangelo R, Stulberg CS, et al. Autoimmune hemolytic anemia. Natural history and viral-immunologic interactions in childhood. *Am. J. Med.* 1970;49(1):80–93.
57. Savaşan S, Warriar I, Buck S, Kaplan J, Ravindranath Y. Increased lymphocyte Fas expression and high incidence of common variable immunodeficiency disorder in childhood Evans' syndrome. *Clin. Immunol.* 2007;125(3):224–229.
58. Michel M, Chanet V, Dechartres A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009;114(15):3167–3172.
59. Heeney MM, Zimmerman SA, Ware RE. Childhood autoimmune cytopenia secondary to unsuspected common variable immunodeficiency. *J. Pediatr.* 2003;143(5):662–665.
60. Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2012;3:189.
61. Ghosh S, Seidel MG. Editorial: Current Challenges in Immune and Other Acquired Cytopenias of Childhood. *Pediatr. Immunol.* 2016;3.
62. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood.* 2014;124(15):2337–2344.
63. Rensing-Ehl A, Warnatz K, Fuchs S, et al. Clinical and immunological overlap between autoimmune lymphoproliferative syndrome and common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol. Orlando Fla.* 2010;137(3):357–365.

64. Roberts CA, Ayers L, Bateman EAL, et al. Investigation of common variable immunodeficiency patients and healthy individuals using autoimmune lymphoproliferative syndrome biomarkers. *Hum. Immunol.* 2013;74(12):1531–1535.
65. Despotovic JM, Polfus LM, Flanagan JM, et al. Genes Influencing the Development and Severity of Chronic ITP Identified through Whole Exome Sequencing. *Blood.* 2015;126(23):73–73.
66. Ar MC, Yucesan E, Yalniz F, et al. New CNV Regions Identified in ITP Provide Evidence for Genetic Predisposition. *Blood.* 2015;126(23):77–77.
67. Smith AJP, Humphries SE. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20(1):43–59.
68. D'Abronzio LS, Barros MMO, Bordin JO, Figueiredo MS. Analysis of polymorphisms of TNF- α , LT- α , IL-10, IL-12 and CTLA-4 in patients with warm autoimmune haemolytic anaemia. *Int. J. Lab. Hematol.* 2012;34(4):356–361.
69. Pavkovic M, Georgievski B, Cevreska L, Spiroski M, Efremov DG. CTLA-4 exon 1 polymorphism in patients with autoimmune blood disorders. *Am. J. Hematol.* 2003;72(2):147–149.
70. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J. Clin. Immunol.* 2015;35(8):696–726.
71. Parvaneh N, Casanova J-L, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(2):314–323.
72. Revel-Vilk S, Fischer U, Keller B, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease in patients with LRBA mutation. *Clin. Immunol. Orlando Fla.* 2015;159(1):84–92.
73. Nabhani S, Ginzel S, Miskin H, et al. Deregulation of Fas ligand expression as a novel cause of autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease. *Haematologica.* 2015;100(9):1189–1198.
74. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, et al. Deleterious Mutations in LRBA Are Associated with a Syndrome of Immune Deficiency and Autoimmunity. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;90(6):986–1001.
75. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, et al. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(11):1032–1043.
76. Fliegau M, Bryant VL, Frede N, et al. Haploinsufficiency of the NF- κ B1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2015;97(3):389–403.
77. Maffucci P, Filion CA, Boisson B, et al. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2016;7:.
78. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat. Med.* 2014;20(12):1410–1416.
79. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014;345(6204):1623–1627.
80. Burns SO, Zenner HL, Plagnol V, et al. LRBA gene deletion in a patient presenting with autoimmunity without hypogammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;130(6):1428–1432.
81. Alangari A, Alsultan A, Adly N, et al. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;130(2):481–488.e2.
82. Lo B, Fritz JM, Su HC, et al. CHAI and LATAIE: new genetic diseases of CTLA-4 checkpoint insufficiency. *Blood.* 2016;128(8):1037–1042.
83. Hou TZ, Verma N, Wanders J, et al. Identifying functional defects in patients with immune dysregulation due to LRBA and CTLA-4 mutations. *Blood.* 2017;129(11):1458–1468.
84. Lo B, Zhang K, Lu W, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science.* 2015;349(6246):436–440.

85. Schreiner F, Plamper M, Dueker G, et al. Infancy-Onset T1DM, Short Stature, and Severe Immunodysregulation in Two Siblings With a Homozygous LRBA Mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(3):898–904.
86. Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-Kinase δ Gene Mutation Predisposes to Respiratory Infection and Airway Damage. *Science.* 2013;342(6160):866–871.
87. Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J. Exp. Med.* 2014;211(13):2537–2547.
88. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat. Immunol.* 2014;15(1):88–97.
89. Deau M-C, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J. Clin. Invest.* 2014;124(9):3923–3928.
90. Elgizouli M, Lowe DM, Speckmann C, et al. Activating PI3K δ mutations in a cohort of 669 patients with primary immunodeficiency. *Clin. Exp. Immunol.* 2016;183(2):221–229.
91. Stepensky P, Rensing-Ehl A, Gather R, et al. Early-onset Evans syndrome, immunodeficiency, and premature immunosenescence associated with tripeptidyl-peptidase II deficiency. *Blood.* 2015;125(5):753–761.
92. Alexandrescu S, Orengo JP, Toossi S, et al. CNS intravascular large cell lymphoma in a patient with autoimmune hemolytic anemia. *Neuropathol. Off. J. Jpn. Soc. Neuropathol.* 2015;35(2):170–174.
93. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr.* 2002;141(5):683–688.
94. Simon OJ, Kuhlmann T, Bittner S, et al. Evans syndrome associated with sterile inflammation of the central nervous system: a case report. *J. Med. Case Reports.* 2013;7(1):262.
95. Stübgen J-P. Central nervous system inflammatory demyelination after rituximab therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Neurol. Sci.* 2010;288(1-2):178–181.
96. Matsui H, Udaka F, Tamura A, et al. Multiple sclerosis following splenectomy as a treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern. Med. Tokyo Jpn.* 2005;44(7):747–749.
97. Mizuno H, Sato S, Ohnishi Y, et al. [A case of myelitis with anti-aquaporin 4 antibody concomitant with immune thrombocytopenic purpura]. *Rinshō Shinkeigaku Clin. Neurol.* 2014;54(3):195–199.
98. Guez T, Smadja D, Mas JL, Sicard D. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with Evans' syndrome. *Eur. J. Med.* 1992;1(6):374–376.
99. Knecht H, Baumberger M, Tobòn A, Steck A. Sustained remission of CIDP associated with Evans syndrome. *Neurology.* 2004;63(4):730–732.
100. Greenberg MK, Sonoda T. Mononeuropathy multiplex complicating idiopathic thrombocytopenic purpura. *Neurology.* 1991;41(9):1517–1518.
101. Brignier AC, Mahlaoui N, Reimann C, et al. Early-onset hypogammaglobulinemia: A survey of 44 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136(4):1097–1099.e2.
102. Luyendijk J, Steens SCA, Ouwendijk WJN, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):722–732.
103. Ercan E, Ingo C, Tritanon O, et al. A multimodal MRI approach to identify and characterize microstructural brain changes in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *NeuroImage Clin.* 2015;8:337–344.
104. Sipurzynski J, Fahrner B, Kerbl R, et al. Management of chronic immune thrombocytopenia in children and adolescents: lessons from an Austrian national cross-sectional study of 81 patients. *Semin. Hematol.* 2016;53 Suppl 1:S43–47.
105. Mailänder V, Gleisner B, Blau IW, Thiel E. Guillain-Barre-Strohl syndrome unraveled as paraneoplastic syndrome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in a patient with preceding

- common variable immunodeficiency syndrome with Evans syndrome. *Leuk. Lymphoma*. 2004;45(1):189–192.
106. Rubinstein TB, Putterman C, Goilav B. Biomarkers for CNS involvement in pediatric lupus. *Biomark. Med.* 2015;9(6):545–558.
107. Bortoluzzi A, Scirè CA, Bombardieri S, et al. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2015;54(5):891–898.
108. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Prim. Immunodef.* 2014;5:415.
109. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol. Orlando Fla.* 2009;133(2):198–207.
110. Morimoto Y, Routes JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005;5(5):370–375.
111. Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128(5):1115–1117.e3.
112. Colarusso G, Gambineri E, Lapi E, et al. Evans syndrome and antibody deficiency: an atypical presentation of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr. Rep.* 2010;2(2.):
113. Kratz CP, Niehues T, Lyding S, et al. Evans syndrome in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a case report. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2003;20(2):167–172.
114. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J. Pediatr.* 2001;139(5):715–723.
115. McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR. Immunodeficiency and Autoimmunity in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Scand. J. Immunol.* 2007;66(1):1–7.
116. Notarangelo LD, Fleisher TA. Targeted strategies directed at the molecular defect: Toward precision medicine for select primary immunodeficiency disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;139(3):715–723.
117. Lee S, Moon JS, Lee C-R, et al. Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137(1):327–330.

7/ Annexes

7.1/ Annexe 1 : immunophénotypage et dosage pondéral des immunoglobulines

Annexe 1 : Immunophénotypage et dosage pondéral des immunoglobulines								
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Lymphocytes	580/mm ³	500/mm ³	700/mm ³	1500/mm ³	1400/mm ³	2200/mm ³	1400/mm ³	1282/mm ³
Lymphocytes T								
CD3+	74% (430/mm ³)	85% (425/mm ³)	80% (560/mm ³)	75% (1120/mm ³)	63% (882/mm ³)	86% (2084/mm ³)	85% (1190/mm ³)	57% (706/mm ³)
CD4+	41% (244/mm ³)	65% (325/mm ³)	50% (350/mm ³)	36% (478/mm ³)	36% (504/mm ³)	39% (945/mm ³)	69% (821/mm ³)	29% (355/mm ³)
CD45RA+/CD4+						54%		
CD45RO+/CD4+						46%		
CD31+/CD4+						43%		
HLADR/CD4+								16%
T4 naïfs (CCR7+ ou CD62L+)CD45RA+/CD4+								41%
T4 CM (CCR7+ ou CD62L+)CD45RA-/CD4+								38%
T4 EM (CCR7- ou CD62L-)CD45RA-/CD4+								17%
T4 TEMRA (CCR7- ou CD62L-)CD45RA+/CD4+								4%
CD8+	30% (244/mm ³)	17% (85/mm ³)	20% (140/mm ³)	37% (480/mm ³)	25% (350/mm ³)	41% (993/mm ³)	15% (178/mm ³)	21% (257/mm ³)
HLADR/CD8+								19%
T8 naïfs (CCR7+ ou CD62L+)CD45RA+/CD8+						35%		80%
T8 CM (CCR7+ ou CD62L+)CD45RA-/CD8+						1%		3%
T8 EM (CCR7- ou CD62L-)CD45RA+/CD8+						11%		11%
T8 TEMRA (CCR7- ou CD62L-)CD45RA+/CD8+						53%		6%
CD4-CD8-/TCRab					8%	<2%	<2%	
TCR gammadelta				10% (158/mm ³)				
Lymphocytes B								
CD20+		4% (20/mm ³)				10% (10/mm ³)		
CD19+	14% (79/mm ³)	4% (20/mm ³)	18% (126/mm ³)	8% (120/mm ³)	31% (434/mm ³)	5% (100/mm ³)	6% (84/mm ³)	19% (242/mm ³)
CD27+/CD19+		22% (4/mm ³)	11% (14/mm ³)			7% (7/mm ³)		
CD27+IgD+/CD19+			9%			5%		
CD27-IgD+/CD19+			87%					
CD27+IgD-/CD19+			1%			2%		
Lymphocytes NK								
CD16+CD56+	12% (68/mm ³)	11% (55/mm ³)	2% (14/mm ³)	9% (116/mm ³)	7% (98/mm ³)	3% (73/mm ³)	7% (100/mm ³)	21% (272/mm ³)
Immunoglobulines (g/L)								
IgG	3	4,94	5	4,5	6	6,6	2,75	5,5
IgG1			4,1	3			1,45	
IgG2			0,45	<0,2			0,79	
IgG3			0,47	0,3			0,37	
IgG4			0,01	0,01			<0,04	
IgA	0,2	0,55	0,4	0,4	0,8	0,7	0,91	0,4
IgM	1,2	0,37	0,72	1,1	0,9	0,8	1,33	0,25

TCM: lymphocyte T central mémoire. TEM : lymphocyte T effecteur mémoire. TEMRA : lymphocyte T terminalement différencié

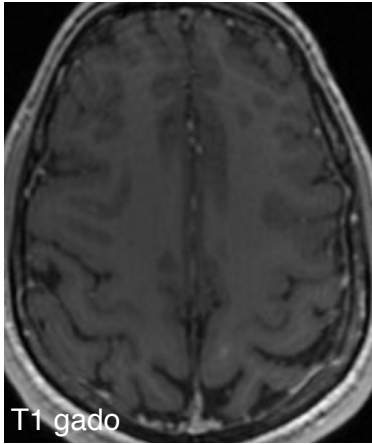
7.2/ Annexe 2 : imageries cérébrales



T2



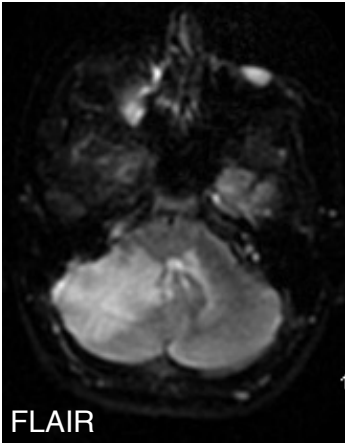
T1 gado



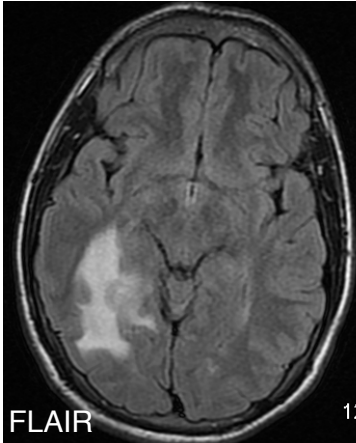
T1 gado

Patient n°1

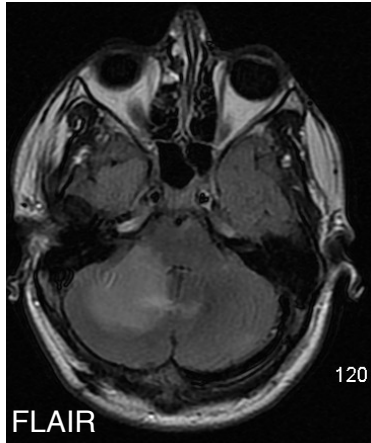
T0



FLAIR



FLAIR



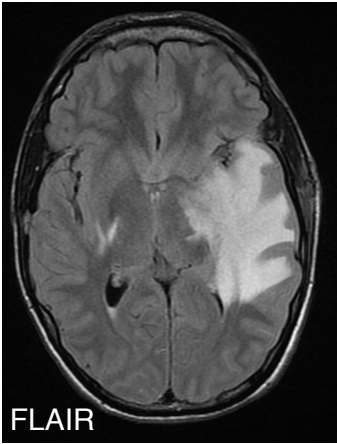
FLAIR

120

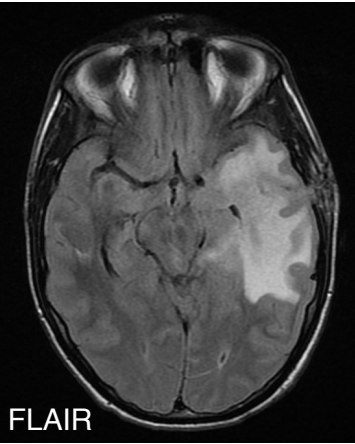
Patient n°2 T0

1,5 ans

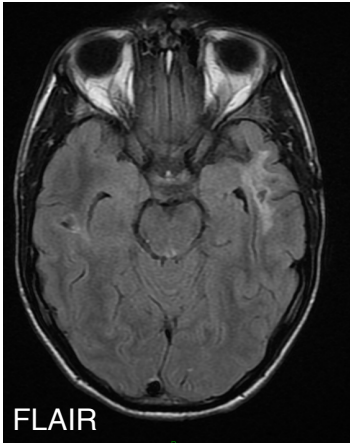
5,5 ans



FLAIR



FLAIR

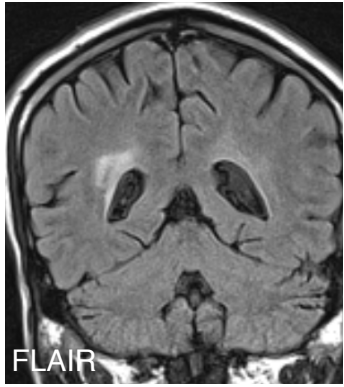


FLAIR

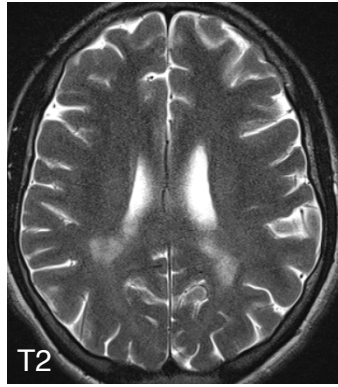
Patient n°3

T0

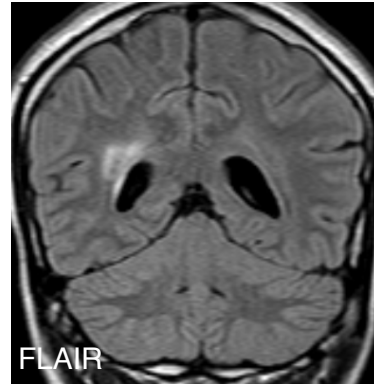
18 mois



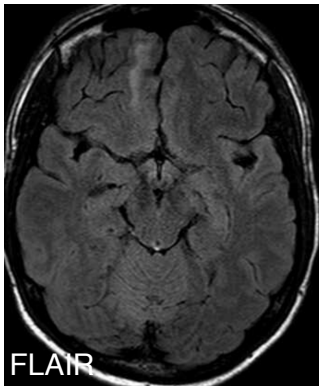
Patient n°4



T0



5 ans



Patient n°5

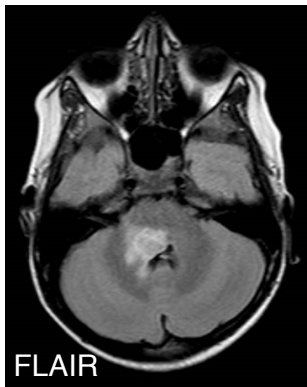
T0



4 ans

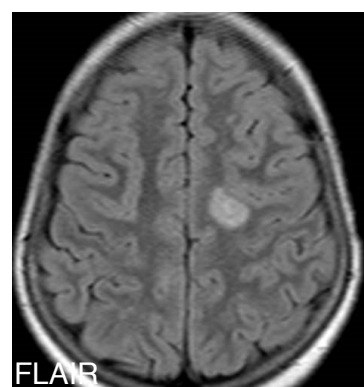


5 ans

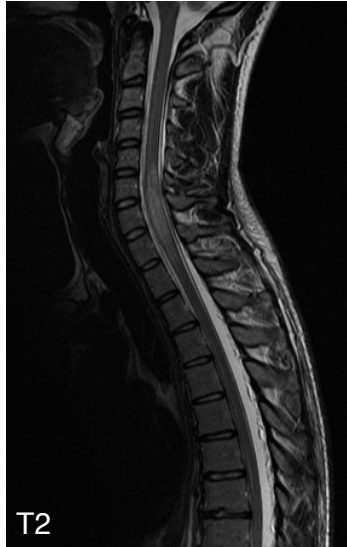


Patient n°6

T0



5 ans



Patient n°7 T0

5 ans



Patient n°8 T0

1 an

La séquence de l'image est indiquée en blanc sur celle-ci.
La durée depuis la première atteinte neurologique est notée sous l'image.

7.3/ Annexe 3 : bilan étiologique des atteintes neurologiques

Annexe 3 : Bilan étiologique des atteintes neurologiques								
	1	2	3	4	5	6	7	8
Patient								
Globules rouges (/mm3)	2	0	1	1	0	1000	0	0
Globules blancs	102	2	55	37	2	18	4	4
Type de cellules	74% de lymphocytes, prédominance de CD3+		88% de lymphocytes à 91% CD3+	lymphocytes		lymphocytes	lymphocytes	mono 70%
Protéorachie	9,4		0,45		0,3	0,47	0,5	1,79
Glycorachie	1,4		2,8		2		3	3,9
Lactatorachie						1,89		
Electrophorèse des protéides					5 bandes surnuméraires	Bandes oligoclonales	-	-
Anticorps anti neuronaux					-	-		
Culture	-		-	-	-	-	-	-
Ag pneumocoque								
PCR EBV	-		-	-	-	-		
PCR CMV	-		-	-	-	-		
PCR HSV	-		-	-	-	-		
PCR adénovirus								
PCR entérovirus	-				-	-		
PCR HHV6	-				-	-		
PCR HHV8	-				-	-		
PCR Parvovirus B19	-				-	-		
PCR JC virus	-		-	-	-	-		
PCR Coxiella Burnetti								
PCR Bartonella								
PCR Toxoplasmose								
Ag crypocoque								
Encre de chine								
Interféron								
Enzyme de conversion			-		-	-	-	-
Sérologie VIH	-							
Sérologie HTLV 1 et 2	-							
Sérologie EBV	-	IgG+, IgM-				IgG+, IgM-		IgG+, IgM-
PCR EBV		-				-		-
Sérologie CMV	-	-				IgG+, IgM-		IgG+, IgM-
Sérologie Lyme	-					-		-
Sérologie Mycoplasme	-					-		-
Sérologie Chlamydiae						-		-
Sérologie Bartonella						-		-
PCR Whipple								
Quantiféron								
IDR								
TPHA/VDRDL								
Sang								
FAN	-	1/400	-			-	-	-
Anti DNA natifs	-	-	-			-	-	-
Anti cardiolipides		-	-					
Anti-beta 2 GP1		-	-					
ANCA		-						
Anti-muscles lisses								
Anti-SSA		-				-	-	-
Anti-SSB		-				-	-	-
C3, C4, CH50	Normal	Normal			Normal	Normal		Normal
HLA B51								
Enzyme de conversion			-		-	-		-
CRP	<5	<5			<5	<5	<5	125-300
VS					<10	<10		80
Imagerie								
TDM pulmonaire	<i>Micronodules pulmonaires</i>	<i>Nodules pulmonaires</i>	<i>Nodules pulmonaires</i>					<i>Multiples adénopathies</i>
TDM abdomino-pelvien		<i>Nodules intestinaux et rénaux</i>					<i>Adénopathies lombo-aortiques et iliaques</i>	<i>Lésions hépatiques et adénopathies abdominales</i>
PET TDM			<i>Hypermétabolisme ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique, de micro-nodules pulmonaires et splénique</i>				<i>Hypermétabolisme des adénopathies lombo-aortiques et iliaques</i>	<i>Foyers ganglionnaire sus et sous diaphragmatique et ostéoméduillaire et hépatique</i>
Cytologie								
LBA							<i>Hypercellularité (850 000/mm³) avec 27% de lymphocytes.</i>	
Myélogramme				<i>Infiltrat lymphocytaire réactionnel</i>			<i>Infiltration myéloïde modérée par quelques petits lymphocytes</i>	
Histologie								
Bonchique	<i>Microgranulomes</i>	<i>Infiltration macrophagique CD68 + granulomateuse</i>					<i>Normales</i>	
Ganglions							<i>Sans spécificité</i>	
BGSA			<i>Sialadénite chronique de stade II</i>				<i>Stade IV de Chisholm</i>	
Osseuse								<i>Maladie de Hodgkin classique EBER négatif</i>

En italique, les atteintes d'organes présentées dans le tableau 2

BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires, LBA : lavage broncho-alvéolaire

Titre : Description, évolution et génétique des atteintes neurologiques dans les cytopénies auto-immunes de l'enfant.

Résumé : Les atteintes neurologiques ont été peu décrites dans les cytopénies auto-immunes (CAI) et évoquent un déficit immunitaire primitif (DIP). Parmi les 1 167 enfants de la cohorte prospective française de CAI OBS'CEREVANCE, nous avons identifiés 8 patients avec une atteinte neurologique. Les données ont été récupérées auprès de chaque centre et les IRM relues de manière centralisée. Les analyses génétiques ont été effectuées par un laboratoire de recherche. Les patients ont en médiane (extrêmes) été suivis 12 (6-26,5) ans. Sept avaient un syndrome d'Evans (SE) et 1 une anémie hémolytique auto-immune (AHAI). L'atteinte neurologique consistait en : convulsions (n=4), paralysie des nerfs crâniens (n=2), syndrome de Brown-Séquard (n=2) et/ou ganglionopathie (n=1). Aucun pathogène n'a été identifié. Les IRM montraient des lésions inflammatoires multiples (n=6) ou unique (n=2), confirmées histologiquement chez 5 patients. Les patients présentaient également une méningite lymphocytaire (n=4), une lymphopénie (n=8) et/ou une hypogammaglobulinémie (n=7). Tous présentaient une atteinte d'organe non neurologique, principalement des nodules pulmonaires (n=6) et une lymphoprolifération (n=4). Les patients ont été traités par corticoïdes (n=7), immunoglobulines polyvalentes (n=2) ou immunosuppresseurs (n=3), améliorant chez tous la clinique et l'imagerie. Cinq patients ont rechuté et 3 ont montré une progression radiologique asymptomatique. Quatre des 6 patients analysés avaient un DIP : microdéletion 22q11.2 (n=1), mutation hétérozygote de *CTLA4* (n=2) ou mutation homozygote suspectée de *LRBA* (n=1). Cette association rare et sévère concerne surtout les SE et peut révéler un DIP.

Mots clés : Cytopénie auto-immune, anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique immunologique, syndrome d'Evans, encéphalite auto-immune hypogammaglobulinémie, déficit immunitaire primitif, *CTLA4*, *LRBA*.

Title: Neurological involvement in Evans syndrome and chronic hemolytic autoimmune anemia of children: description, evolution and genetics.

Abstract: Neurological involvement has been poorly described in autoimmune cytopenias (AIC) and association evokes an underlying primary immunodeficiency (PID). Among the 1,167 patients of the OBS'CEREVANCE nationwide prospective cohort which includes children with an AIC, we have identified 8 patients with a neurological involvement. Data were collected from all centers and radiological review was centralized. Genetic analyses were performed by a research department. With a median (range) follow-up of 12 years (6-26.5), 7 children had Evans Syndrome (ES) (with autoimmune neutropenia in 5) and 1 had autoimmune hemolytic anemia (AIHA). Neurological symptoms appeared were: seizures (n=4), cranial nerve palsy (n=2), Brown-Sequard syndrome (n=2) and/or sensory neuronopathy (n=1). No infectious pathogens were identified. MRI showed multiple (n=6) or unique (n=2) inflammatory lesions, histologically confirmed in 5 patients. In 4 cases, a lymphocytic meningitis was associated. Non-neurological organ involvement was present in all patients, mainly pulmonary nodules (n=6) and lymphoproliferation (n=4). All patients had a lymphocytes deficiency and 7 had a hypogammaglobulinemia. Patients have been given steroids (n=7), intravenous immunoglobulins (n=2) or immunosuppressive treatment (n=3), improving symptomatology and MRI for all. Five patients relapsed and 3 had an asymptomatic radiological progression. Four out of the 6 patients analyzed had a PID: 22q11.2 microdeletion (n=1), heterozygous *CTLA4* mutation (n=2) or suspected homozygous *LRBA* mutation (n=1). In conclusion, neurological involvement is a rare and severe late event in childhood ES, or exceptionally AHAI, that may reveal various PID.

Keywords : Autoimmune cytopenias, immune thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia, Evans syndrome, autoimmune encephalitis, hypogammaglobulinemia, primary immunodeficiency, *CTLA4*, *LRBA*.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06