HAL
open science

La maladie associée aux IgG4 à début pédiatrique ou "juvénile" existe-t-elle ? A propos d'une série descriptive de 25 cas

Benjamin de Sainte Marie

To cite this version:

Benjamin de Sainte Marie. La maladie associée aux IgG4 à début pédiatrique ou "juvénile" existe-t-elle ? A propos d'une série descriptive de 25 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02951876

HAL Id: dumas-02951876

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02951876

Submitted on 29 Sep 2020

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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

La maladie associée aux IgG4 à début pédiatrique ou "juvénile" existe-t-elle ? A propos d'une série descriptive de 25 cas

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 17 Avril 2020

Par Monsieur Benjamin DE SAINTE MARIE

Né le 4 mars 1989 à Colfax Township (Etats-Unis)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert	**Président**
Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas	**Directeur**
Monsieur le Professeur EBBO Mikaël	**Assesseur**
Monsieur le Professeur DANIEL Laurent	**Assesseur**
Monsieur le Docteur BARLOGIS Vincent	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

La maladie associée aux IgG4 à début pédiatrique ou "juvénile" existe-t-elle ? A propos d'une série descriptive de 25 cas

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 17 Avril 2020

Par Monsieur Benjamin DE SAINTE MARIE

Né le 4 mars 1989 à Colfax Township (Etats-Unis)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert	**Président**
Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas	**Directeur**
Monsieur le Professeur EBBO Mikaël	**Assesseur**
Monsieur le Professeur DANIEL Laurent	**Assesseur**
Monsieur le Docteur BARLOGIS Vincent	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Cabinet du Doyen – 25.02. 2020 (GL/HB)

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges Surnombre
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert Surnombre
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH) Surnombre
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)
LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
EBBO Mikael (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Au Pr. Jean Robert Harle :

- Merci pour votre bonne humeur et pour votre simplicité en position de chef de service dans vos relations avec l'ensemble de l'équipe. Merci de m'avoir rappelé, au même titre que M. Schleinitz, que la médecine interne était ma réelle vocation.
- Merci de me faire confiance et de m'accorder l'honneur de poursuivre ma vocation dans votre service à vos côtés.

Au Pr. Nicolas Schleinitz :

- Merci de voir ce que les autres ne voient pas et de m'avoir rappelé que la médecine interne était ma réelle vocation quand je m'apprêtai à me consacrer à la peau.
- Merci de me faire confiance, aussi bien en clinique qu'en recherche. C'est un plaisir et un honneur de pouvoir travailler à tes côtés dans ces deux volets de notre métier, et plus particulièrement dans la préparation de ce travail.

Au Pr. Mikael Ebbo :

- Merci pour ta bonne humeur, merci pour toutes tes « catchphrases » que j'utilise au quotidien avec les patient·e·s. Merci pour l'enseignement, tout particulièrement concernant les heures cumulées de vidéos youtube découverte en contre visite avec toi.
- Il n'y a que les professeurs sérieux qui aiment rires, les autres se prennent au sérieux.

Au Pr. Laurent Daniel :

- Merci pour votre collaboration dans tous les projets de recherche concernant la maladie associée aux IgG4. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir aidé plus particulièrement pendant mon année de recherche en master 2. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au Dr. Vincent Barlogis :

- Merci de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse et d'apporter une expérience pédiatrique précieuse dans ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Aux personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail : Anderson Loundou, Imane Agoudi, Antoine Vilotitch, Cornélie Suard, Jean Cury, Jehanne Malek….

Au Pr. Brigitte Ranque et au Pr. Jacques Pouchot :

- Merci de m'avoir transmis votre passion et d'avoir été des modèles à suivre. En particulier merci pour votre bienveillance et votre engagement dans l'enseignement.

A ma Famille :

- Merci à mes parents pour l'équilibre, la simplicité, le soutien inconditionnel. Maman merci de m'avoir transmis ton ouverture d'esprit, ta fibre artistique. Papa merci de m'avoir transmis ton calme et ta sagesse. Merci pour les défauts aussi. Je vous aime fort
- Merci à mon frère pour tous ces bons souvenirs d'enfance. Bravo pour ta femme et tes enfants. Je sais que je peux compter sur vous.
- Merci à tous les de Sainte Marie. Vous transpirez de joie et de bonne humeur et c'est grisant. Santé !

- Merci aux Belangers pour tous ces magnifiques souvenirs d'enfance. Vous me rendez fier d'être américain !
- Merci à mes grands-parents pour l'éducation toute particulière et significative qu'ils ont apporté à mon frère et moi-même.

Aux PlaiesMobiles :

- Aux anges musicaux qui sévissent encore dans le milieu des fanfares et que j'ai la chance de continuer à voir et à tous les autres : merci pour ces belles années à la fac et surtout en dehors. Oui, j'aurais aimé que l'âge tendre dure !

Au PPC :

- Merci au PompierPoneyClub et toutes les magnifiques personnes qui le composent (musicien·ne·s et punk·ette·s passé·e·s et présent·e·s, la liste est trop longue, mais sentez-vous, chacun d'entre vous, Ô combien visé par ces remerciements). Merci de m'avoir chamboulé à ce point et de m'avoir offert une deuxième naissance, ici dans la plus belle des villes. Plus rien n'est pareil et ma vie est infiniment plus riche depuis que je vous ai rencontré.
- Colombine, indissociable de cette aventure, la liste de superlatifs tend vers l'infini. Merci d'être toi.

Aux ami·e·s de toujours, ma zone de confort :

- Arnaud, Nicolas, Jehanne, Julie, Marc, Grégoire et celles et ceux qui s'y sont rajouté·e·s Jean, Theodore, Antonin, Capucine, Felix, Sam, Sarah. Comme je vous aime et vous admire. Infiniment drôles, intéressant·e·s et intéressé·e·s. A chaque fois que je vous retrouve, j'ai le sentiment de me retrouver moi-même.

Aux 2 reines :

- Margot, Aline, deux femmes extraordinaires. Qui serais-je devenu sans vous ?

A l'asti-clinique :

- Sam, Julien, Nono, Louise, Popei, Amélie, Geo, Aude : vous êtes mes meilleurs souvenirs de la fac et merci de continuer à m'en créer de nouveaux. Pourvu que ça dure.
- Big up à Jako également un roi, également moitié homme, moitié chiffon, moitié pingouin. Revient avec Aude à Marseille, s'il te plait.

A l'impasse Emery :

- Maggit, merci de m'avoir accueilli dans ton cocon, avec la manière. Samy je te met là aussi, car tu es mon cocon depuis si longtemps.
- Je mets Arnaud ici aussi, puisqu'il mérite les plus grands remerciements pour l'ensemble de son œuvre.
- Cornélie, que ta vie soit douce, merci d'adoucir la mienne.

A la team « fais-le » et à toutes les loutres :

- Raph, Sadok, Maxime, Paul : parfois les amis qu'on cherchait étaient juste là, sous nos yeux, tout ce temps. Mehdi, Thomas D, Thomas G, de vrais potes tout simplement, j'espère qu'on va passer encore de longues années de potes ensemble. A tous donc : Merci du fond du cœur, sans vous je ne l'aurai peut-être jamais fait.
- Merci à tout·e·s les loutres pour ces bons moments.

Aux collègues, merci d'avoir apporté de la légèreté et de l'amour pendant ces longues heures à l'hôpital pas toujours faciles :

- L'équipe mobile de dermatologie et son art de la médecine d'urgence : Mickael, Newfel, Cécilia, Manon
- Les MITiques, n'oubliez jamais de noter : Sophie, Hélène, Karolina, Marie, Delphine
- MédInterne 2016, merci de m'avoir transmis la rigueur : Maxime, Anne Cécile, Hélène, Sophie, Manon.
- Aux réanimateurs, merci de m'avoir sauvé la vie : Mickael, Johanna, Bea, Barnabe
- A mon semestre de dispo, merci, pour ce bol d'air frais, ça fait un bien fou : Theo, Victoire, Arnaud, Mehdi, Mehdi, Raph
- Allô, greffe ? : Laura, je n'aurai jamais passé autant de temps d'internat avec quelqu'un d'autre que toi. Heureusement que tu es aussi significativement géniale. Raph (encore toi, sacré bougre), Amandine, Valério et Julie.
- Au M2 : Christelle, Balligand, Clémence.
- Méd Interne 2018 : Virgine, Marion, Caroline.
- Elsa : ce « tête à tête » était délicieux. Merci
- Merci à moi-même pour ce semestre d'HDJ.
- Merci aussi à toutes ces « personnalités » hors normes de médecine interne : Antoine B, Antoine P, Vincent, Mazziotto, Raph, Benoit, Julie….

Enfin bien sûr, à ces docteur·e·s et soignant·e·s qui m'ont infiniment influencé, fasciné ou avec qui les conditions de travail sont si agréables qu'elles me rendent meilleur et dévoué :

- Les dermatologues : Sandrine Monestier, Marie Aleth Richard, Jean Jacques Grob, Laure et les autres….
- La RPPF : Cyril, Karim, Laurent et surtout Valéry
- Allô greffe ? : Faezeh Legrand (ma seconde mère), Angela Granata, Raynier, Samia et les autres…
- Aux neuropériphologues et leur sens de la clinique : Emilien Delmont, Emmanuelle Campana, Aude-Marie Grapperon, M. Attarian, M. Pouget et les autres…
- La DreamTeam de CardioHE, merci ! Depuis vous, je n'ai pas honte de le dire, j'aime les cardiologues et la cardiologie. Cœur sur vous : Jad, Ludivine, Anissa, Elise, Sylvain, Thibaut, Lionel, Sébastien, Pierre.
- Aux docteur·e·s Du M2 : Frédéric Vely, Catherine Farnarier
- Aux docteur·e·s du service, collègues actuels ou passés : Estelle, Véronique, Benoît, Mr. Durand, Julie, Benoît, Emannuelle Bernit, Baptiste, Nicoletta, Marie Pierre, Christine…
- Et surtout à tous les parameds, sans vous on est rien : Bérengère, Virginie, « Maman », Cathy, Monique, « La Reine », Patrice, Fatih, Marina, Fatenh, Sarah, Jeff, Lionel, Estelle, Marion, Marion, Laura, Mathilde, Emilie, Zina, Julie, et tou·te·s les autres (encore une fois la liste est longue) avec qui j'ai eu la chance de travailler. MERCI !

SOMMAIRE

1. Introduction
2. Matériel et méthode
    a. Population
        i. Cohorte pédiatrique et juvénile
        ii. Revue de la littérature
        iii. Cohorte Adulte
    b. Critères d'inclusion
    c. Statistiques
3. Résultats
    a. Cohorte pédiatrique et juvénile
    b. Revue de la littérature
    c. Comparaison patients pédiatriques et juvéniles vs cohorte adulte
    d. Comparaison cas pédiatriques (<18 ans) et juvéniles (18-25ans)
4. Discussion
5. Conclusion

1. Introduction

La maladie associée aux IgG4 (MAG4) est une pathologie fibro-inflammatoire, rare et sous-estimée[1]. C'est en 2001 qu'une association entre élévation polyclonale des IgG4 sériques et pancréatite « auto-immune » (PAI) de type 1 fut décrite pour la première fois[2], bien que l'absence d'auto-anticorps actuellement validé ne permette d'affirmer son caractère auto-immun. Cette pathologie a ensuite été reconnue comme une maladie systémique à partir de 2003, quand des manifestations extra-pancréatiques avec des caractérisations histologiques communes ont été identifiées chez certains patients[3]**.** Différentes entités clinique fibro-inflammatoires initialement distinctes ont alors été intégrées dans le cadre de cette pathologie. Des manifestations dans la quasi-totalité des organes du corps humain ont été rapportées. En dehors des PAI de type 1 ont été décrit, en France, par ordre de fréquence (variable selon l'origine géographique[4]) : des atteintes ganglionnaires régionales ou systémiques, une inflammation des glandes salivaires et lacrymales (anciennement dénommé syndrome de Mikulicz lorsque 2 paires au moins étaient touchées), des pseudotumeurs inflammatoire (PTI) orbitaires, des néphropathies tubulo-interstitielles, des fibroses rétro-péritonéales (FRP)… plus rarement des hypophysites, des thyroïdites (anciennement thyroïdite de Riedel), des pachyméningites…. *(Grados et al, personal data, 2015)*

On retrouve en histologie un infiltrat lymphoplasmocytaire avec un marquage en immunohistochimie (IHC) riche en plasmocytes IgG4 positifs, une fibrose dite « storiforme » caractéristique et l'association occasionnelle avec d'autres caractéristiques : une «phlébite obliterans », la présence de polynucléaires éosinophiles (PNE) et de centres germinatifs ectopiques. Des seuils quantitatifs de plasmocytes IgG4+ en IHC selon l'organe atteint ont été proposés[5]. L'histologie est néanmoins non spécifique et l'absence d'autre signes histologiques évocateurs de diagnostics différentiels est nécessaire (granulome, lésions de vascularite, présence d'histiocytes évocateurs de maladie d'Erdheim Chester…).

L'appellation « associée aux IgG4 » provient de son association biologique avec une élévation polyclonale des IgG4 sériques[1]. Cette élévation est présente dans 51,4%[6] à 97,5%[7] des cas selon les séries et n'est pas spécifique de la maladie[8]. Les IgG4 sont produites après une exposition répétée ou prolongée à un antigène en réponse à une sécrétion d'interleukine (IL) 4 et 10[9]. Elles possèdent une activité facteur rhumatoïde (FR)-like qui consiste en une fixation de leur portion Fc avec la portion Fc d'autres IgG. Celle-ci présente une faible

affinité au C1q (incapacité d'activer la voie classique du complément) et aux récepteurs Fcgamma activateurs alors que leur affinité pour le récepteur inhibiteur Fcgamma RIIB est conservée[9,10]. Les IgG4 sont donc considérées comme non inflammatoires et possèdent des fonctions inhibitrices en particulier dans les pathologies médiées par les IgE (atopie, pathologies parasitaires...)[9]. En revanche une hypocomplémentémie avec des taux de C3 et/ou C4 bas est rapportée chez certains patients atteints de MAG4 avec atteinte rénale[11]. Ces complexes immuns IgG4 sont retrouvés à l'histologie[12] (les mécanismes d'activation du complément dans la MAG4 ne sont pas complètement élucidés[13,14]). De plus l'injection d'IgG4 de sérum de patients atteints de MAG4 dans des souris Balb/c induit un phénotype similaire à celui des patients MAG4 avec une atteinte pancréatique et salivaire[15] suggérant un potentiel rôle pathogène des IgG4 dans la MAG4.

La morbi-mortalité liée à cette pathologie est essentiellement due aux complications compressives de lésions pseudo-tumorales, et aux lésions de fibrose s'installant en l'absence de traitement, responsables de dysfonctions d'organes. La MAG4 est caractérisée par une cortico-sensibilité initiale chez plus de 90% des patients, mais les rechutes et l'utilisation de traitements d'entretien sont fréquentes[16]. Les traitements de 2nde ligne et de prévention des rechutes n'ont à ce jour pas fait l'objet d'essais contrôlés méthodologiquement satisfaisants dans le cadre de cette maladie rare, et il n'existe pas d'attitude thérapeutique consensuelle dans ce contexte même si le RITUXIMAB (anticorps anti-CD20) semble être une alternative thérapeutique efficace. Cependant, une rechute survient dans environ 40% des cas[17,18].

Des critères diagnostiques généraux à toutes les atteintes de la maladie regroupant un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, histologiques et de réponse aux traitements ont été définis en 2011[19] puis en 2020[20] ***(annexes 1 et 2)*** dans cette maladie protéiforme ne disposant pas de véritable gold standard au diagnostic.

Au niveau épidémiologique, la pathologie touche préférentiellement l'homme (sexe ratio homme/femme allant de 1,56 :1[6] à 3,02 :1[21]) avec une moyenne d'âge dans les études de cohortes significatives allant de 50,3ans[6] à 63,8 ans[21]. La prévalence de la maladie a été évaluée à 6/100 000 habitants dans une étude japonaise[22] (8000 patients en 2009) mais n'a pu être établie de façon exacte du fait de sa description relativement récente. Cependant la littérature bourgeonnante suggère que cette pathologie est sous-estimée. De rares cas pédiatriques ont été rapportés dans la littérature et une seule revue exhaustive de la littérature s'y est intéressée en 2016 avec 25 cas retrouvés[23].

L'objectif principal de ce travail est de réaliser une étude descriptive de cas pédiatriques et juvéniles de MAG4. Une revue exhaustive de la littérature a également été réalisée dans le cadre de ce travail. Les résultats ont ensuite été comparés aux données d'une cohorte adulte française.

2. Matériel et méthode

a. Population

i. Recueil national de cas pédiatriques et juvéniles

Les patients de la cohorte juvénile et pédiatrique ont été inclus suite à un appel à observations national auprès de la Société Francophone pour la Rhumatologie & les Maladies Inflammatoires en Pédiatrie (SOFREMIP), de la Filière de santé des maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI2R), de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI), du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI) et du Centre de référence des maladies rares du Pancréas (CRMR PaRaDis). Les observations ont également été colligées à partir du recueil d'observations national de la MAG4 et des fibroses systémiques, base de données en ligne mise en place par le Groupe d'Etude francophone de la Maladie Associée aux IgG4 (GEFMAG4) en 2016 et contenant actuellement 222 patients. Les données étaient recueillies de façon rétrospective.

ii. Revue de la littérature

Parallèlement nous avons effectué une revue systématique de la littérature via PubMEd et Google Scholar à la recherche de cas pédiatriques et juvéniles de MAG4. Les termes « IgG4 related disease » avec « pediatric » ou « child » ou « children » ou « young » ou « adolescent » étaient utilisés. Aucun filtre n'était utilisé. Les articles ayant déjà été colligés dans notre recueil étaient exclus. Les articles décrivant des cas pédiatriques ou juvéniles présents dans une série de cas avec des données insuffisantes concernant les critères d'inclusions ont été exclus. Les articles anglophones allant jusqu'en septembre 2019 avec des cas répondant aux critères d'inclusions après analyse successive du titre, puis du résumé, puis du texte était retenus.

iii. Cohorte adulte

Nous avons repris les données d'une étude de cohorte contenant 90 patients, non publiée, élaborée par un recueil national français multicentrique (30 centres) multidisciplinaire entre 2009 et 2014.

a. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion retenus étaient : un âge aux premiers symptômes ≤ 25 ans et un diagnostic de MAG4 défini, probable ou possible selon les « Comprehensive Diagnostic Criterias » (CDC)[19] ou, lorsque ceux-ci n'étaient pas retenus, un diagnostic de MAG défini selon les critères spécifiques d'organe : une atteinte typique selon les « International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis « (iCDC)[24] ou défini selon les « Diagnostic criteria for IgG4-related hypophysitis » dits de « Leporati »[25]. Les cas répondant aux critères CDC et avec âge des 1ers symptômes > 25 ans étaient inclus dans la cohorte adulte.

Toute atteinte pseudo-tumorale clinique ou radiologique, ou lésion hyperfixante en PET 18-FDG était considérée comme étant liée à la MAG4 lorsque le diagnostic était retenu selon les critères suscités et en l'absence de diagnostic différentiel spécifique pour l'atteinte d'organe. L'atteinte d'organe était alors définie lorsque celui-ci était touché quel que soit sa forme clinique (PTI ou autre).

Une IHC était considérée comme respectant les seuils quantitatifs de plasmocytes IgG4 + des critères CDC lorsque le ratio plasmocytes IgG4+/IgG+ était ≥40% ou lorsque le seuil de plasmocytes IgG4+ par champ à fort grossissement était ≥ 10 ou, lorsque ceux-ci n'étaient pas disponibles, étaient décrits qualitativement comme abondant dans le compte rendu anatomopathologique ou dans le texte de l'article.

L'âge des premiers symptômes et du diagnostic était arrondi à l'année inférieure. L'âge était exprimé en mois lorsqu'il était entre 0 et 1 an. Lorsque l'expression « several years » était utilisé dans un article la durée de 2 ans était retenue.

Conformément à la description des critères ACR/EULAR, une atteinte des glandes salivaires devait être bilatérale pour être comptabilisée dans le score total. Lorsque la norme supérieure des IgG4 sériques du laboratoire n'était pas disponible, la valeur de 1,35g/l était retenue. La MAG4 était retenus selon ces critères lorsque le cas présentait un critère d'inclusion, l'absence de critères d'exclusion et un score total ≥ 20[20].

b. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 20.0 (Inc.,IL.,USA). Les variables continues sont présentées sous forme de moyennes+/-écart type ou sous forme de médiane avec l'étendue (min,max). Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectif et de pourcentages. Les comparaisons de pourcentages entre deux groupes ont été évaluées à l'aide du test du chi deux de Pearson ou le test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5. Les comparaisons de moyennes entre deux groupes ont été évaluées à l'aide du test t de student. Les comparaisons de médianes entre deux groupes ont été évaluées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney. Pour tous les tests, la signification statistique est fixée à $p<0.05$.

3. Résultats

a. Cohorte pédiatrique

Vingt-cinq patients ont été inclus. Deux patients étaient exclus de l'analyse en raison de diagnostics génétiques spécifiques finalement retenus (mutation de CARD9 n=1, mutation de SLC29A3 n=1). Parmi les 23 patients finalement inclus, 12 avaient une MAG4 définie, 7 probable, 1 possible selon les critères CDC[19]. Trois patients ne répondaient pas aux critères CDC mais présentaient une PAI de type 1 selon les critères iCDC[24] ***(figure 1)***. Douze des 23 patients (52%) étaient de sexe féminin et l'âge moyen aux premiers symptômes était de 18,4ans (extrêmes : 4-25 ans). Un antécédent familial de MAG4 était retrouvé chez une patiente.

Les principales atteintes d'organes rapportées étaient : ganglionnaires (n=14), orbitaires (n=9), rénales (n=6), lacrymales (n=5), pancréatiques (n=5) voies biliaires ou hépatiques (VBH) (n=4), oculaires (n=4), parotidiennes (n=4), pulmonaires (n=3). Quinze patients (65%) avaient plus d'un organe atteint.

Des atypies telles que définies dans les critères d'exclusion ACR/EULAR[20] (fièvre n=5, splénomégalie n=2, polynucléaires éosinophiles (PNE) > 3G/L n = 1, non réponse aux corticoïdes (CTC) n =1) ou biologiques (CRP>50, n=7) étaient retrouvées chez 8 patients (35%). Les taux d'IgG4 sériques étaient normaux chez 11 patients (47%).

Lorsque les critères de classification ACR/EULAR 2019[20] étaient appliqués, 14 (60%) avaient un score ≥ 20, mais 3 d'entre eux présentaient au moins un critère d'exclusion (fièvre n=3, SMG n=1, PNE > 3G/L n=1, non réponse aux CTC n=1). Le score moyen (hors patients exclus) était de 23,1 +/-11,5 extrêmes : 4-42). ***L'ensemble des caractéristiques des patients sont résumées dans l'annexe 3.***

Une histologie était disponible chez 21 patients (91%), avec des seuils de plasmocytes IgG4+ élevés chez 19 d'entre eux (83%). A noter que des atypies histologiques (myofibroblastes n=2 ; présence de polynucléaires neutrophiles (PNN) de façon significative n=2, présence d'histiocytes PS100 et CD1+ n=1), étaient associées aux anomalies caractéristiques chez 4 d'entre eux ***(annexe 4).***

La durée moyenne de suivi à partir du diagnostic était de 43 mois (extrêmes : 1-132), sans diagnostic différentiel identifié pendant cette période. Le traitement de 1ère ligne était représenté par une corticothérapie seule n=15 (65%), avec une absence de réponse chez 1 patient, anakinra n=1, exérèse chirurgicale de PTI seule n=2, en association avec une corticothérapie : méthotrexate (MTX) n=1, vinblastine n=1 (dans l'hypothèse d'une maladie de Castleman). Aucun traitement n'était administré pour 2 patients.

Douze patients (52%) ont présenté au moins une rechute ou une corticodépendance. Le recours à d'autres traitements concernait 12 patients (52%) avec un maximum de 4 lignes thérapeutiques (aziathioprine (AZT) n=4 ; rituximab (RTX) n=3 ; MTX n=2 ; mycophénolate mofetil (MMF) n=2 ; anakinra n=1 ; infliximab n=1 ; tocilizumab n=1 ; endoxan n=1) ***(annexe 5).***

Parmi les 6 patients avec présentation fébrile et inflammatoire (CRP > 50mg/l), les origines ethniques étaient : Afrique subsaharienne n=3, Maghreb n=1, une patiente caucasienne n=1, donnée manquante n=1. Les formes étaient systémiques avec > 3 organes atteints pour 5 patients. On retrouvait : uvéite bilatérale (n=4/6), mastoïdites (n=3/6), sérites (n=2/6), nodules inflammatoires sous cutanés et thrombose veineuse profonde (TVP) (n=2/6), atteinte digestive inflammatoire (n=1/6). Les atteintes cliniques évocatrices de MAG4 étaient : rénale (n=4/6), ganglionnaires (n=4/6), orbitaire (n=3/6), pancréatico-biliaire (n=2/6) et pulmonaire (n=2/6). Des atypies histologiques étaient présentes pour 3 patients. Cas 11 : présence de nombreux histiocytes CD1, PS100+ en nombre insuffisant cependant pour le diagnostic d'histiocytose langheransienne ; cas 1 et 21 : présence de myofibroblastes ALK négatif ; cas 11, 21 : présence de nombreux PNN. Le cas 3 pourrait être isolé des autres avec une atteinte ganglionnaire pure et une splénomégalie. L'ensemble des données sont résumées dans le ***tableau 1***.

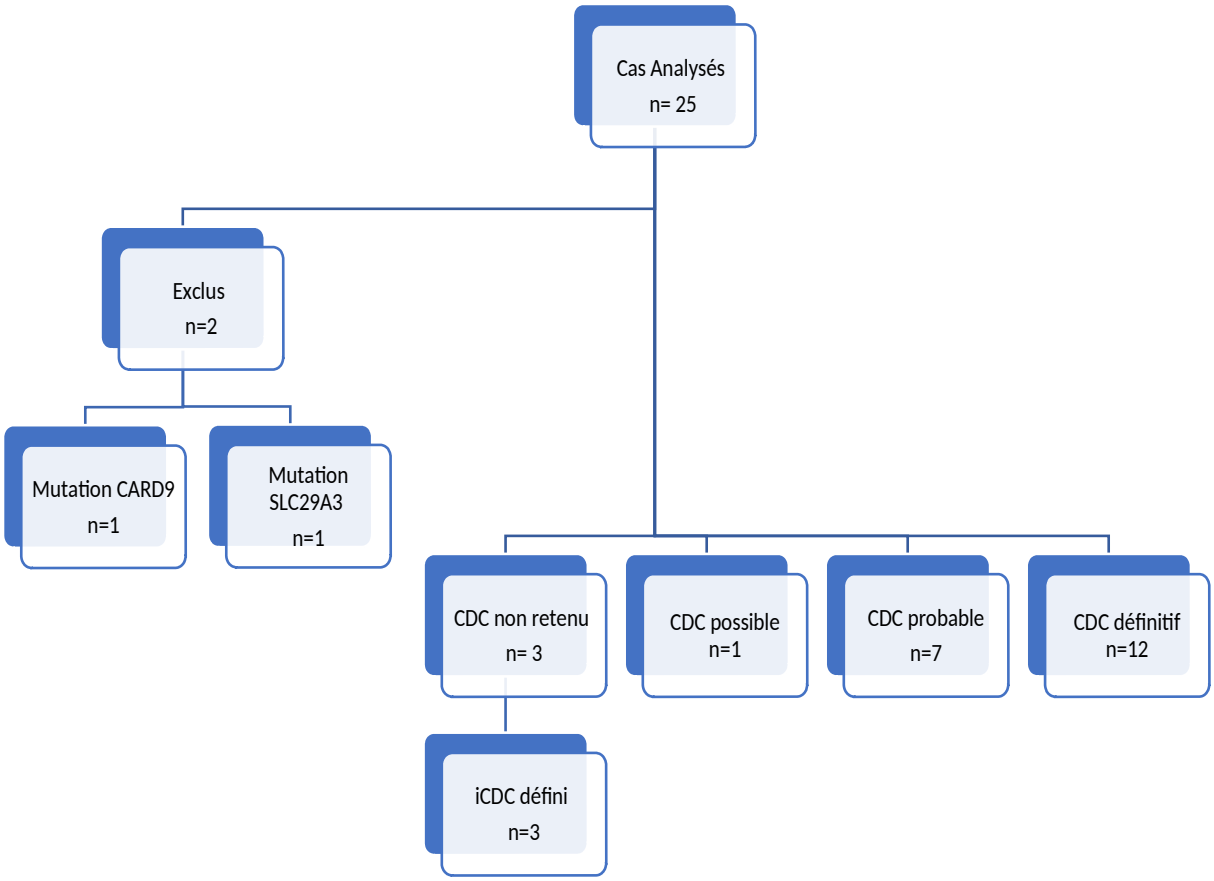

Figure 1 : Diagramme de flux cohorte pédiatrique et juvénile

Tableau 1 : caractéristiques principales des patients fébriles et inflammatoires

Patient	*Age*/Sexe*	*Origine ethnique*	*Atteinte d'organe*		*Autre atypie Commentaire*	*IgG4 sériques (g/l)*	*Traitements*	*Histologie*	
			Atypique	*Typique*				*Critères CDC*	*Atypies*
1	11/M	Afrique subsaharienne	Pleuropéricardite Mastoïdes Uvéite Nodules ss cut PTI tissus graisseux TVP	Orbites Poumons Rénale ParotideG	Fièvre CRP > 320 mg/l Gravité (réanimation) Réponse au Kineret 4ème poussée PTI mastoïdienne (cf. histo) kineret résistante et CTC sensible AAN = 1/640	4,07	ANAKINRA x 3 puis au long cours Puis CTC 1mg/kg	Critères IHC + Pas de fibrose	Cellules fusiformes Marques négatifs (ALK, Beta Caténie, EMA, CD34, PS100, Desmine, Myogénine, HHV8) Quelques PNN
3	19/M	DM	SMG	ADP	Fièvre CRP = 77mg/l Histologie typique	1,88	DM	Infiltrat LP et fibrose	Pas de quantification histo. Phlébite obliterans Présente de PNE
5	13/F	Caucasienne	Uvéite Mastoïde	Pancréas Dacryoadénites Rénale	Fièvre CRP = 160mg/l	0,03	CTC, 0,7mg/kg	Pas d'histologie	
10	16/F	Maghreb	Articulaire Iléite Uvéite Péricardite Raynaud	Rénale ADP	ATCD péricardite Fébrile CRP = 68mg/l HypePNE > 3G/L Apparition secondaire d'une NTI classique histologiquement prouvée et CTC sensible	2,07	CTC puis AZT sur CTC dépendance	Infiltrat LP Fibrose IgG4/IgG = 13%, IgG4/ HPF = 38	Pas d'atypies
11	15/F	Afrique subsaharienne	AmygdaleG TVP MastoïdeG	OrbiteD ParotideD ADP	Atteinte clinique initiale typique avec atypies histologiques (cf.) Récidive atypique (TVP, amygdale nécrotique) fébrile, inflammatoire	1,69	CTC 0,5mg/kg puis ANAKINRA puis RITUXIMAB	Infiltrat LP Fibrose IgG4/IgG = 47%	Histiocytes (CD1, 1+, PS 100+) insuffisant pour le diagnostic d'histiocytose langheransienne Nombreux PNN
21	14/F	Afrique subsaharienne	Uvéite, VIème PC G Nodules ss cut TVP	OrbiteG Poumons Rénale ADP Hépatique/VB,	Fièvre CRP = 263mg/l Non réponse aux CTC	1,84	CTC et MTX puis INFLIXIMAB puis RTX puis AZT	PBR : Infiltrat LP Fibrose IgG4/IgG = 20% IgG4/HPF = 40	PBH : Nombreux PNN Myofibroblastes (ALK-) Histiocytes.

Légende : *âge aux 1ers symptômes ; DM = donnée manquante ; ADP = adénopathie(s) ; GSA = glandes salivaires accessoires ; GSM = glande submandibulaire ; FRP = fibrose rétro-péritonéale ; PC = paire crânienne ; PNE = polynucléaires éosinophiles ; PTI = pseudo-tumeur inflammatoire ; PNN = polynucléaire neutrophiles ; SMG = splénomégalie

b. Revue de la littérature

Soixante-quatorze patients ont été retenus pour cette analyse. Un cas publié dans un article présent dans la précédente revue de la littérature ne respectait pas les critères d'inclusion[26]. Deux articles présentaient des cas déjà présents dans notre cohorte[27,28]. Trente-sept cas ont été publiés avant la 2016 (publication de la précédente revue de la littérature) et 37 au décours. Trente-quatre patients avaient une MAG4 définie, 35 probable, 5 possible selon les critères CDC[19]. Quarante-deux des 74 patients (57%) étaient des femmes et l'âge moyen aux premiers symptômes était de 13,4 ans (+/-6,7 ; extrêmes : 7mois-25ans). Aucun antécédent familial de MAG4 était retrouvé.

Les principales atteintes d'organes rapportées étaient : orbitaire (n=19), ganglionnaire (n=15), rénal (n=9), pancréatique (n=9), pulmonaire (n=7), lacrymale (n=7), cutanéomuqueuse (n=6), GSM (n=6), digestive (n=5), sérite (n=4), paratesticulaire (n=4), oculaire (n=4), musculaire (n=3), autres (n=22). Vingt-cinq patients (34%) avaient plus d'un organe atteint.

Lorsque les critères de classification ACR/EULAR 2019 étaient appliquées, 35 (47%) avait un score ≥ 20 mais 7 d'entre eux présentaient au moins un critère d'exclusion (fièvre n=11, anticorps spécifique d'une autre maladie n=4, non réponse aux CTC = 4, critères d'exclusion histologiques n=3, splénomégalie n=2, autres diagnostics d'exclusion (colite ulcérante) n=4). Le score moyen (hors patients exclus) était de 20,2 +/- 10,5, extrêmes : 4-42. Des atypies cliniques telles que définies dans les critères ACR/EULAR et biologiques (CRP > 50 ou décrite comme élevé sans précision dans le texte n=11) étaient retrouvées chez 24 patients (32%).

Une histologie était disponible chez 72 patients (97%), avec des seuils de plasmocytes IgG4+ élevés chez 58 patients (74%). A noter que des atypies histologiques (myofibroblastes n =1 ; histiocytes ou « giant cells » n= 6 ; 80% d'éosinophiles n = 1 ; prolifération de cellules mésothéliales n=1 ; nombreux mastocytes n = 1 ; nombreux PNN n=1 ; staphylocoque aureus à la culture n=1) étaient associée aux anomalies caractéristiques chez 11 d'entre eux.

Le traitement de 1ère ligne était représenté par une corticothérapie seule n=49 (66%), avec une absence de réponse chez 4 patients, chirugical seul n=9 (12%), en association avec une corticothérapie : AZT n=5, MMF n=3, RTX n=2, MTX n=1, infliximab n=1, tacrolimus n=1. Aucun traitement chez 1 patient. Trente patients (41%) ont présenté au moins une rechute ou une corticodépendance nécessitant l'introduction de traitement de 2nd ligne (maximum 5 lignes thérapeutiques). Les autres traitements étaient : AZT n=13, RTX n=5, nouvelle

corticothérapie seule n=5, MMF n=5, MTX n=4, infliximab n=3, Ciclosporine n=2, Adalimumab n=2, tacrolimus n=1, endoxan n=1.

Résumé des caractéristiques principales et des prises en charge thérapeutique de la cohorte pédiatrique et juvénile et des cas de la littérature ***tableaux 2 et 3.***

c. Comparaison patients pédiatriques et juvéniles vs cohorte adulte

Résumé des atteintes d'organes des trois cohortes sont représentées dans la ***figure 2***. Les caractéristiques des patients pédiatriques et juvéniles ont été comparées aux adultes. Une différence significative était retrouvée avec plus de femme, d'atteinte fébrile et de rechutes ou utilisation de traitement de seconde ligne dans le groupe de patients pédiatriques et juvéniles (sans que ces données ne soit réellement comparables du fait de l'absence de données sur les durées de suivi dans la littérature). Le nombre de patients avec plus d'un organe atteint et la présence d'un syndrome inflammatoire biologique (CRP > 15mg/l) était significativement plus important de la cohorte adulte. Il n'y avait pas de différence pour le délai diagnostic et le nombre de patients avec IgG4 sériques > 1,35g/l (***tableau 4***).

d. Comparaison cas pédiatriques (<18 ans) et juvéniles (18-25ans)

Lorsque les populations pédiatriques et juvéniles étaient comparées entre elles, il n'y avait pas de différence significative retrouvée pour un syndrome inflammatoire biologique majeur (CRP > 50mg/l), des atypies histologiques, le nombre d'organes atteints, le nombre d'IgG4 sériques > 1,35g/l ou le nombre de lignes thérapeutiques. Seul le nombre d'atypies, définies selon les critères d'exclusion ACR/EULAR[20], était plus important dans le groupe pédiatrique de façon significative ***(tableau 5)***.

Tableau 2 : comparaison des différentes cohortes

	Cohorte (n=23)	***Littérature (n=74)***
Sexe ratio *(H/F)*	0,92:1	0,76:1
Age moyen aux 1ers symptômes *Moyenne (Écart type)*	18,4 (5,7)	13,4 (6,7)
Délai diagnostic (Mois) *Médiane*	24,5	12
>1 organe	65%	34%
>3 organes	35%	9%
IgG4 >1,35g/L	48%	66%
CRP > 15mg/dl	30%	22%
Fièvre	6 (26%)	11 (15%)
Durée de suivi (mois) *Moyenne (écart type)*	43 (40,3)	DM
Nb de rechutes ou traitement de 2nd ligne	55%	43%

Légende : DM = donnée manquante

Tableau 3 : résumé des prises en charge thérapeutiques

	Traitements	**Cohorte**	**Littérature**
1ère ligne	CTC seule Non réponse	16 (70%) 1 (6%)	49 (66%) 4 (8%)
	CTC + IS*	2	13
	Chirurgie seule	2	9
	Anakinra	1	-
	Aucun	2	1
2ème ligne	CTC dépendance/rechute	n=12 (52%)	n=30 (41%)
	AZT	4	13
	RTX	3	5
	MTX	2	4
	MMF	2	5
	Autres IS**	3	14

**AZT, Vinblastine, MTX, RTX, MMF, Infliximab, Tacrolimus*
***Infliximab, Tocilizumab, Endoxan, Ciclosporine, Adalimumab, Tacrolimus*

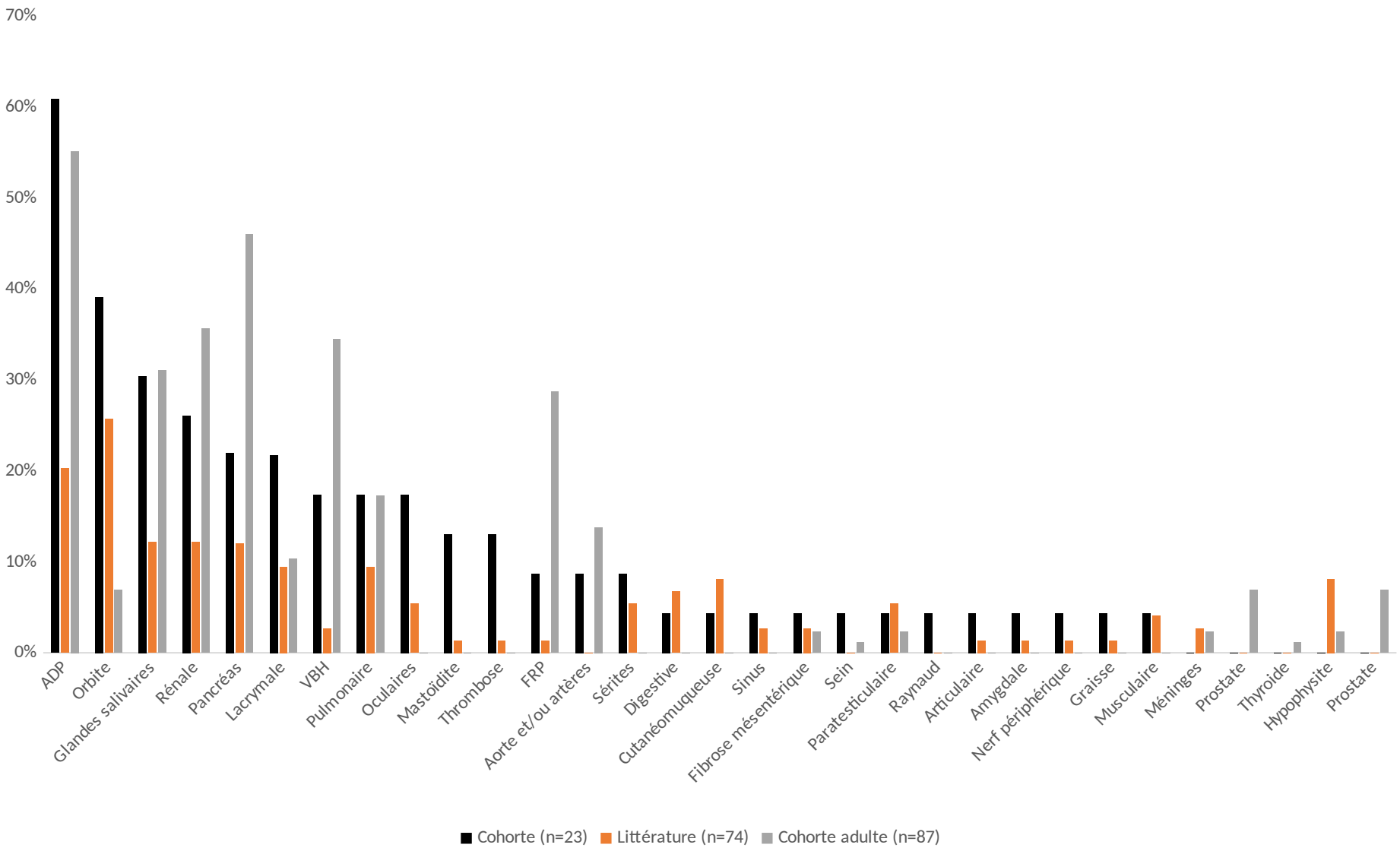

Figure 2 : Atteinte d'organe selon les cohortes

Tableau 4 : caractéristiques des patients pédiatriques et juvéniles comparées aux adultes

	Cohortes pédiatriques et juvénile*	**Cohorte adulte**	***p-valeur***
n	97	87	
Sexe ratio *(H/F)*	0,8:1	2,31:1	***<0,001***
Age moyen aux 1ers symptômes *moyenne (écart type)*	14,6 (6,8)	57,9 (14,4)	-
Délai diagnostic en mois *Médiane (min-max)*	12 (1-215)	17,5 (1-288)	*0,073*
>1 organe	41%	78%	***<0,001***
>3 organes	16%	31%	*0,020*
IgG4 >1,35g/L	61%	76%	*0,029*
CRP > 15mg/dl	24%	54%	***<0,001***
Fièvre	17 (17,5%)	4 (4,6%)	***0,006***
Nb de rechutes ou traitement de 2nd ligne**	55%	35%	***0,006***

**Cohorte nationale (n=23) et données de la littérature (n=74) cumulées **Durée moyenne de suivi 43 mois cohorte pédiatrique (n=23) vs 16,9 mois cohorte adulte. Données manquantes pour les données de la littérature*

Tableau 5 : Comparaison populations pédiatrique et juvénile

	<18ans % (n) (n=62)	**18-25 ans % (n) (n=34)**	***P-valeur***
***Atypies**	30,6 (19)	11,8 (4)	***0,038***
CRP > 50mg/l	24,1 (15)	8,8 (3)	*0,065*
Atypies histologiques	17,7 (11)	8,8 (3)	*0,366*
Organe > 1	46,8 (29)	29,4 (10)	*0,098*
Organe >3	19,4 (12)	11,8 (4)	*0,340*
IgG4 > 1,35g/l	58,1 (36)	41,2 (14)	*0,113*
Nb de lignes thérapeutiques *moyenne (écart type)*	1,62 (0,88)	1,34 (0,67)	*0,11*

*selon les critères d'exclusion ACR/EULAR 2020

4. Discussion

Il s'agit de la 1ère étude s'intéressant aux cas pédiatriques et juvéniles de MAG4 avec 23 cas recueillies de façon rétrospective. Sans que des descriptions cliniques précises des cas pédiatriques ou juvéniles ait été faites, les études de cohortes principales contenaient déjà certains cas avec des valeurs minimales d'âges rapportées de 9[29], 12[6], 16[30], 19[7], 24[31] et 25[21] ans (***figure 3***). La précédente étude s'intéressant aux cas pédiatriques était une revue de la littérature publiée en 2016 (dernière inclusion juillet 2015) où 25 cas avaient été recuillis[23]. Les cas ne présentaient pas de critères d'exclusion spécifique, ainsi un cas retenu de thyroïdite de Riedel n'a pas été inclus dans notre revue. Pour notre étude bibliographique nous avons recueilli 37 cas (dont 3 avaient été exclus dans le précédent article car présent dans une revue de PAI) avant 2016 et 37 cas au décours dans notre revue de la littérature. Sur le plan épidémiologique nous retrouvions aussi bien dans notre cohorte que dans la littérature une inversion du sexe ratio avec une prédominance féminine et une fréquence plus élevée de formes fébriles malgré un nombre de présentations inflammatoires moins importantes. Les IgG4 sériques étaient moins souvent élevées que dans les formes adultes. Cette différence observée est non statistiquement significative. Cependant la fréquence était semblable à celle rapportée dans une étude de cohorte américaine[6]). Il est intéressant de noter que le délai diagnostic n'était pas plus long dans les formes pédiatriques, suggérant, malgré certains biais, une bonne connaissance de la maladie au sein des spécialités pédiatriques. Le nombre de rechutes était plus important dans les populations pédiatriques et juvéniles. Ceci peut être expliqué du fait d'une durée de suivi plus longue dans notre cohorte. L'absence de données dans la littérature nous prive d'une analyse comparative rigoureuse. *Liu et al* ont récemment retrouvé l'âge de début des 1ers symptômes comme facteur de risque significatif de rechute en analyse uni variée dans un cohorte pékinoise de 277 patients (un antécédent d'allergie et le délai entre le diagnostic et le traitement étant les facteurs de risques retenus en analyse multivariée)[32]. Toutes ces données doivent être confirmées par des études avec une méthodologie adéquate.

Il est également intéressant de noter qu'une patiente (cas 7) présentait un antécédent familial de MAG4 avec atteinte chez sa grand-mère maternelle. Sa grand-mère avait présenté une atteinte parotidienne bilatérale, hypophysaire, digestive et pulmonaire avec une MAG4 définie selon les critères CDC et exclue selon les critères ACR/EULAR (hyperéosinophilie > 3G/L, colite ulcérante ; score = 31). Le clustering familial a été décrit pour le cas de deux jumeaux avec une présentation pancréatique et biliaire de la MAG4[33]. La description

relativement récente de cette maladie explique en partie la rareté de ces descriptions familiales.

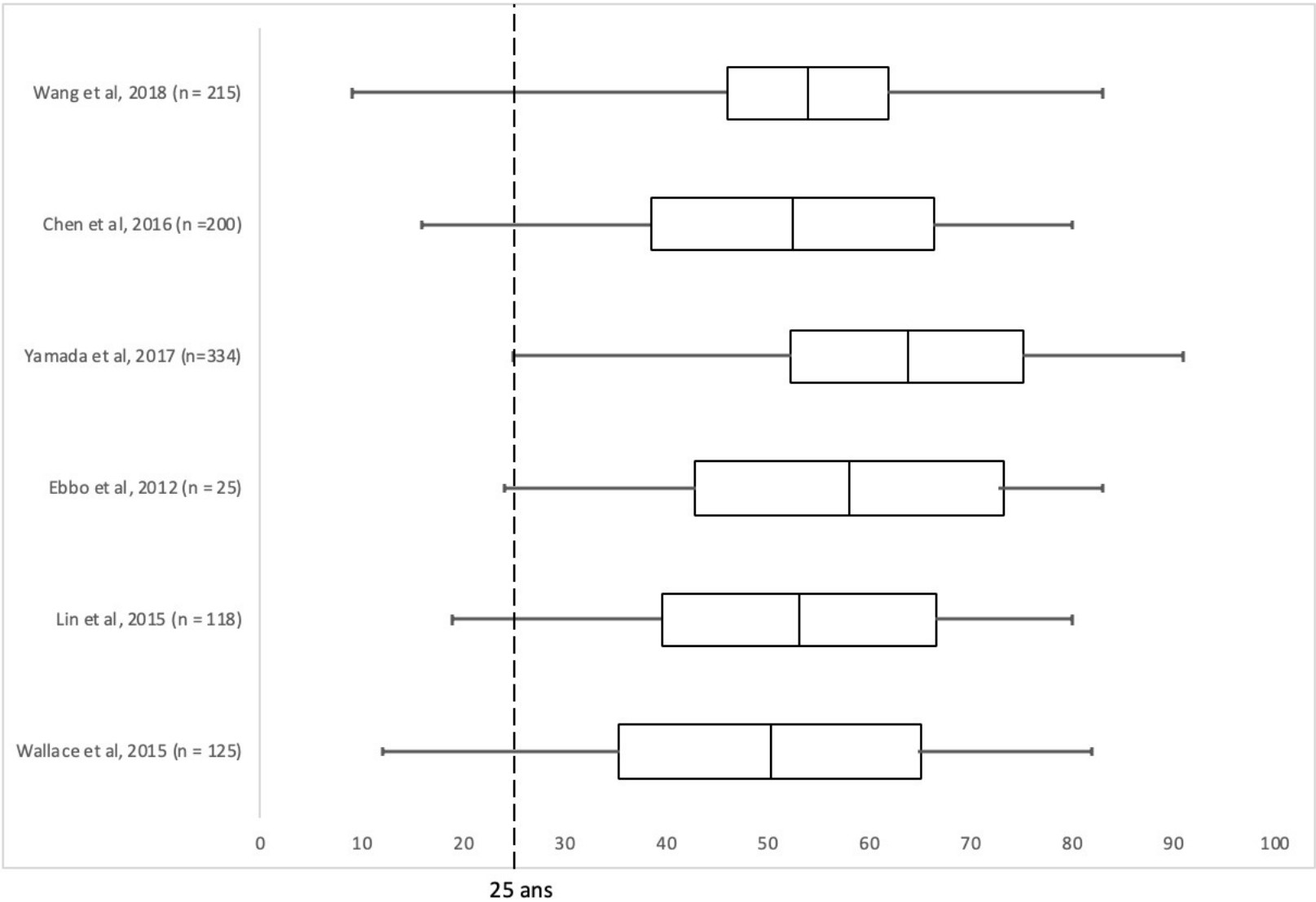

Figure 3 : *Répartition d'âges des principales cohortes de MAG4. Box plot représente moyenne, écart-type, min et max*[29,21,34,7,6]

Au niveau génétique, les données concernant l'association entre allèles HLA et MAG4 se sont concentrés essentiellement sur la forme pancréatique de la pathologie dans des cohortes asiatiques. En effet, des études d'associations par des techniques d'approche du gène candidat et des études d'association pangénomique dites « genome-wide association » (GWAS), ont démontré une association entre l'haplotype DRB1*0405-DQB1*0401 et la PAI de type 1 au japon[35]. Par ailleurs, des polymorphismes nucléotidiques dans des gènes liés au système immunitaire ont été reliés à la MAG4 : délétion du fibroblast growth factor binding protein type 2 (FGFBP2) sécrété par les lymphocytes T cytotoxiques, polymorphismes dans les gènes Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4), Fc- receptor-like 3 (FCRL3) et Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily A Member 3 (KCNA3)[36,37,38,39]. Plus récemment une étude GWAS d'individus japonais (835 patients MAG4 et 1789 participants sains) a identifié les régions HLA-DRB1 et FCGR2B comme loci de susceptibilité pour la MAG4[40]. Ceci suggère un rôle central dans la physiopathologie de la MAG4 et des voies cellulaires communes à d'autres pathologies dysimmunitaires tel que le lupus systémique. Le rôle éventuel de mutations somatiques n'a pas encore été étudié et peut s'envisager. Un séquençage de cette patiente et de sa grand-mère est en cours.

L'existence d'authentiques MAG4 pédiatrique ou juvéniles est difficile à évaluer. Cette maladie ne dispose pas de gold standard, et c'est un faisceau d'arguments cliniques, sérologiques, radiologiques, histologiques et de réponse au traitement qui permet de porter le diagnostic de MAG4 et sa classification en tant que telle dans les essais cliniques.

Le taux d'IgG4 sérique est normal chez un nombre significatif de patients comme nous pouvons le voir dans notre étude et dans la littérature[6,31]. De plus l'élévation des IgG4 sériques n'est pas spécifique puisqu'on la retrouve également dans un certain nombre de pathologies inflammatoires, auto-immunes, tumorales, d'histiocytoses et dans certains déficits immunitaires[8]. Par ailleurs les normes d'IgG4 sériques sont susceptibles de varier en fonction de l'âge, du sexe et de la région géographique. *Grunewald et al* ont étudié les intervalles de référence au sein d'une population pédiatrique Lilloise à l'aide de réactifs Optilite®. Comparée aux normes de références adultes[41], la limite supérieure d'IgG4 sérique (1,315g/l pour les hommes, 0,959g/l pour les femmes) était atteinte à partir de la catégorie d'âge 12-18ans et était inférieure auparavant **(figure 6)**[42]. Les valeurs des IgG4 sériques dans le cas de MAG4 pédiatriques n'a jamais été évalué. En fonction de la limite supérieure de la normale fournie par le laboratoire non adaptée à l'âge, une sous-estimation de l'élévation des IgG4 sériques des cas pédiatriques est possible.

Les critères de définition histologiques ne sont pas spécifiques non plus. Il est important de noter que nous n'avons pas respecté stricto-sensu les critères histologiques CDC du fait du nombre important de données manquantes que ce soit dans notre cohorte ou dans la revue littérature, ceux-ci n'étant décrits en routine que par des anatomopathologistes alertés sur la maladie. Par ailleurs, des seuils de positivité variables en fonction de l'organe biopsié ont été proposés[5], et il n'existe pas de seuil discriminants dans les nouveaux critères ACR/EULAR, l'importance de la positivité faisant l'objet d'une pondération. Dans un certain nombre de pathologies inflammatoires ou tumorales, on peut retrouver un infiltrat lymphoplasmocytaire avec un marquage significatif de cellules IgG4 positive en IHC ainsi qu'une fibrose parfois sans autre anomalie discriminante permettant d'orienter le diagnostic. C'est le cas des vascularites à ANCA[43], des tumeurs myofibrolastiques inflammatoires[44], de certaines histiocytoses langheransienns ou non langheransiennes[45,46] de syndrome lymphoprolifératifs[47]….L'ensemble de ces chevauchements cliniques, biologiques et histologiques vaut parfois à la MAG4 la réputation de grande simulatrice[48].

Ainsi, malgré les critères d'inclusion respectés dans notre étude, certains cas de notre cohorte pédiatrique et juvénile présentent de nombreuses atypies. Pour 2 patients finalement exclus, un diagnostic différentiel de pathologie monogénique a été finalement retenu au cours du suivi. On peut avancer dans ces cas atypiques la notion de maladie associée aux IgG4 secondaire, c'est à dire associée à une autre pathologie, en opposition aux formes primitives.

Pour 2 patients (cas 1 et 21), la présence de myofibroblastes en quantité significative ont fait évoquer le diagnostic de tumeur myofibroblastique inflammatoire (IMT) qui présente de nombreuses caractéristiques chevauchantes avec la MAG4 et est potentiellement corticosensible. En effet l'histologie est parfois indiscernable de celle de la MAG4 dans le cas de tumeurs très inflammatoires[44]. Malgré l'absence de ALK (anaplastic lymphoma kinase) ou ROS1 (présents respectivement dans 56 et 10% des cas d'IMT[49]) retrouvés en IHC chez nos patients ce diagnostic ne peut être formellement éliminé en l'absence de recherche de gênes de fusion en « next generation sequencing » (NGS) à partir de pièces histologiques[44].

Plusieurs cas (n=3), dans notre cohorte ou dans la littérature se sont présentés par des PTI mastoïdiennes avec érosion osseuse significative. L'atteinte mastoïdienne a été peu rapportée dans la littérature et demeure extrêmement rare. *Deshpande et al* ont rapporté 3 cas de mastoïdite avec érosion osseuse dont 2 se sont compliquées de paralysie faciale. Cent-soixante-deux cas de mastoïdite ont alors été repris. Parmi eux 2 cas de mastoïdite infectieuse présentaient des caractéristiques histologiques de MAG4 avec fibrose storiforme, infiltrat LP et marquage significatif de plasmocytes IgG4+ en IHC[50]. Cette étiologie infectieuse semble

peu probable dans notre cas devant les présentations systémiques de la maladie, devant l'absence de réponse à une antibiothérapie et une efficacité des traitements immunosuppresseurs.

Dans notre cohorte, 6 patients présentaient un état général altéré et fébrile et un syndrome inflammatoire biologique majeur avec de nombreuses similarités (cf. tableau). Le patient 1, originaire d'Afrique sub-saharienne avait bénéficié d'un NGS de 62 gènes auto-inflammatoire. Une mutation P46L *TNFRSF1A* avait été retrouvée, considérée comme un variant non significatif, notamment dans les populations d'Afrique de l'ouest (environ 10%)[51]. Ces patients au profil inflammatoire et fébrile étaient d'origine africaine et présentaient des formes systémiques avec des atteintes d'organes atypiques similaires (excepté un patient présentant une atteinte ganglionnaire associée à une splénomégalie faisant évoquer un syndrome lymphoprolifératif). Les atteintes cliniques évocatrices de MAG4 étaient également similaires entre elles et les patients présentaient des atypies histologiques. L'ensemble de ces données font suspecter des diagnostics autre que celui de MAG4, notamment de type auto-inflammatoires, dont le diagnostic ou la description n'a pas encore faite. Au niveau statistique de nombreux cas dans notre cohorte ou dans la littérature ne répondaient pas aux critères ACR/EULAR soit du fait de la présence de critère d'exclusion soit sur un score total insuffisant (<20). Il faut noter la forte spécificité et faible sensibilité de ces critères (respectivement 99,2% et 85,5%), dont le but est d'apporter une standardisation à l'inclusion de patients de façon homogène en recherche clinique. Il faut également noter qu'un score de 16 est aussi associé à une sensibilité et spécificité élevée (respectivement 98,1% et 88,6%)[20].

Quand on divisait les patients en cas pédiatriques (< 18 ans) et juvéniles (18-25ans) nous avons observé une différence significative avec plus d'atypies (selon les critères d'exclusion ACR/EULAR) chez les patients proprement dit pédiatriques par rapport aux cas juvéniles. Ceci doit être confirmé par des études de cohortes prospectives et une méthodologie adéquate.

Il est cependant important de noter qu'une partie des patients de notre cohorte ou de la littérature présentaient des caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et des réponses aux traitements immunosuppresseurs comparables aux présentations adultes et aux descriptions classiques de MAG4. Ceci est suggéré par la fréquence des atteintes d'organes qui sont similaires dans les cohortes pédiatriques et juvéniles et adultes. Le diagnostic de MAG4, même s'il reste rare, peut bel et bien être posé chez des patients jeunes avec des prises en charge thérapeutiques similaires. La possibilité de facteurs environnementaux, malgré un niveau de preuve faible, peut-être une explication concernant la rareté des atteintes chez les enfants et patients jeunes. Une association entre MAG4 et une exposition à long terme à des

solvants et autres agents organiques (poussières de métal, pigments et huiles industrielles) chez des ouvriers a été suggérée dans une étude cas-contrôles comparant des patients MAG4 atteints de cholangite ou PAI comparé à des patients avec cholangite sclérosante primitive[52].

5. Conclusion

Un diagnostic de MAG4 peut être posé chez des patients jeunes, de moins de 25 ans. Alors qu'une partie d'entre eux semble présenter un tableau typique de la maladie, une proportion significative des patients de diagnostic pédiatrique présentent des atypies, qui peuvent évoquer la possibilité de formes « secondaires », devant faire éliminer l'ensemble des diagnostics différentiels incluant des pathologies monogéniques associées.

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):539-551. doi:10.1056/NEJMra1104650
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732-738. doi:10.1056/NEJM200103083441005
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982-984. doi:10.1007/s00535-003-1175-y
4. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. January 2019. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214603
5. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2012;25(9):1181-1192. doi:10.1038/modpathol.2012.72
6. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015;67(9):2466-2475. doi:10.1002/art.39205
7. Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015;54(11):1982-1990. doi:10.1093/rheumatology/kev203
8. Ebbo M, Grados A, Bernit E, et al. Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:602809. doi:10.1155/2012/602809
9. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2009;39(4):469-477. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03207.x
10. Bruhns P, Iannascoli B, England P, et al. Specificity and affinity of human Fcgamma receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood*. 2009;113(16):3716-3725. doi:10.1182/blood-2008-09-179754
11. Sugimoto M, Watanabe H, Asano T, et al. Possible participation of IgG4 in the activation of complement in IgG4-related disease with hypocomplementemia. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):251-258. doi:10.3109/14397595.2015.1076924
12. Saeki T, Kawano M. IgG4-related kidney disease. *Kidney Int*. 2014;85(2):251-257. doi:10.1038/ki.2013.393
13. Wang R, He D, Zhao L, et al. Role of complement system in patients with biopsy-proven immunoglobulin G4-related kidney disease. *Hum Pathol*. 2018;81:220-228. doi:10.1016/j.humpath.2018.07.008
14. Fukui S, Fujita Y, Origuchi T, Maeda T, Kawakami A. Serum complement factor C5a in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):e65. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213705
15. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut*. 2016;65(8):1322-1332. doi:10.1136/gutjnl-2015-310336
16. Grados A, Ebbo M, Jean E, Bernit E, Harlé J-R, Schleinitz N. [IgG4-related disease treatment in 2014: Update and literature review]. *Rev Med Interne*. 2015;36(6):395-404. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.007
17. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1171-1177. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206605

18. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PloS One*. 2017;12(9):e0183844. doi:10.1371/journal.pone.0183844
19. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30. doi:10.1007/s10165-011-0571-z
20. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2020;72(1):7-19. doi:10.1002/art.41120
21. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):262. doi:10.1186/s13075-017-1467-x
22. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:358371. doi:10.1155/2012/358371
23. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):18. doi:10.1186/s12969-016-0079-3
24. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352-358. doi:10.1097/MPA.0b013e3182142fd2
25. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1971-1980. doi:10.1210/jc.2010-2970
26. Zakeri H, Kashi Z. Variable Clinical Presentations of Riedel's Thyroiditis: Report of Two Cases. *Case Rep Med*. 2011;2011:709264. doi:10.1155/2011/709264
27. Bélissant O, Guernou M, Rouvier P, Compain C, Bonardel G. IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis Pattern in 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015;40(10):808-809. doi:10.1097/RLU.0000000000000899
28. Morel N, Rigolet A, Schleinitz N, Garnier A, Costedoat-Chalumeau N. Bilateral enlargement of the lacrimal glands from IgG4-related systemic disease. *Ann Intern Med*. 2012;156(9):669-670. doi:10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00020
29. Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):65. doi:10.1186/s13075-018-1567-2
30. Chen Y, Zhao J-Z, Feng R-E, et al. Types of Organ Involvement in Patients with Immunoglobulin G4-related Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(13):1525-1532. doi:10.4103/0366-6999.184459
31. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):49-56. doi:10.1097/MD.0b013e3182433d77
32. Liu Y, Zeng Q, Zhu L, et al. Relapse predictors and serologically unstable condition of IgG4-related disease: a large Chinese cohort. *Rheumatol Oxf Engl*. February 2020. doi:10.1093/rheumatology/kez669
33. Grados A, Vaysse T, Ebbo M, Carbonnel F, Schleinitz N. IgG4-Related Disease in Monozygotic Twins: A Case Report. *Ann Intern Med*. 2017;166(2):153-155. doi:10.7326/L16-0122
34. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)*.

2012;91(1):49-56. doi:10.1097/MD.0b013e3182433d77
35. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1264-1269. doi:10.1053/gast.2002.33022
36. Chang M-C, Chang Y-T, Tien Y-W, et al. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem*. 2007;53(9):1700-1705. doi:10.1373/clinchem.2007.085951
37. Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Kiyosawa K, Kawa S. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients. *Gut*. 2006;55(9):1367-1368. doi:10.1136/gut.2006.095059
38. Ota M, Ito T, Umemura T, et al. Polymorphism in the KCNA3 gene is associated with susceptibility to autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers*. 2011;31(4):223-229. doi:10.3233/DMA-2011-0820
39. Newman JH, Shaver A, Sheehan JH, et al. IgG4-related disease: Association with a rare gene variant expressed in cytotoxic T cells. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(6):e686. doi:10.1002/mgg3.686
40. Terao C, Ota M, Iwasaki T, et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(1):e14-e22. doi:10.1016/S2665-9913(19)30006-2
41. Puissant-Lubrano B, Peres M, Apoil P-A, Congy-Jolivet N, Roubinet F, Blancher A. Immunoglobulin IgA, IgD, IgG, IgM and IgG subclass reference values in adults. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(12):e359-361. doi:10.1515/cclm-2014-1186
42. Grunewald O, Lopez B, Brabant S, et al. Immunoglobulin G (IgG) and IgG subclass reference intervals in children, using Optilite® reagents. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(8):1319-1327. doi:10.1515/cclm-2018-0001
43. Chang SY, Keogh K, Lewis JE, Ryu JH, Yi ES. Increased IgG4-Positive Plasma Cells in Granulomatosis with Polyangiitis: A Diagnostic Pitfall of IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:121702. doi:10.1155/2012/121702
44. Taylor MS, Chougule A, MacLeay AR, et al. Morphologic Overlap Between Inflammatory Myofibroblastic Tumor and IgG4-related Disease: Lessons From Next-generation Sequencing. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(3):314-324. doi:10.1097/PAS.0000000000001167
45. Gianfreda D, Musetti C, Nicastro M, et al. Erdheim-Chester Disease as a Mimic of IgG4-Related Disease: A Case Report and a Review of a Single-Center Cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(21):e3625. doi:10.1097/MD.0000000000003625
46. Hoffmann JC, Lin C-Y, Bhattacharyya S, et al. Rosai-Dorfman Disease of the Breast With Variable IgG4+ Plasma Cells: A Diagnostic Mimicker of Other Malignant and Reactive Entities. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(12):1653-1660. doi:10.1097/PAS.0000000000001347
47. Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood*. 2018;131(26):2877-2890. doi:10.1182/blood-2018-03-839753
48. Perez Alamino R, Espinoza LR, Zea AH. The great mimicker: IgG4-related disease. *Clin Rheumatol*. 2013;32(9):1267-1273. doi:10.1007/s10067-013-2326-z
49. Antonescu CR, Suurmeijer AJH, Zhang L, et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(7):957-967. doi:10.1097/PAS.0000000000000404
50. Deshpande V, Zane NA, Kraft S, Stone JH, Faquin WC. Recurrent Mastoiditis Mimics IgG4 Related Disease: A Potential Diagnostic Pitfall. *Head Neck Pathol*. 2016;10(3):314-320. doi:10.1007/s12105-016-0710-0

51. Tchernitchko D, Chiminqgi M, Galactéros F, et al. Unexpected high frequency of P46L TNFRSF1A allele in sub-Saharan West African populations. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2005;13(4):513-515. doi:10.1038/sj.ejhg.5201344
52. de Buy Wenniger LJM, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatol Baltim Md*. 2014;60(4):1453-1454. doi:10.1002/hep.26999

*1. **Examen clinique/radiologique** : hypertrophie localisée ou diffuse au sein d'un ou de plusieurs organes classiquement atteints au cours de la MAG4.*
*2. **Biologie** : élévation des IgG4 sériques (≥135 mg/dl ou 1,35 g/l).*
*3. **Histologie** montrant :* *~~(a) Infiltration lymphocytaire et plasmocytaire polyclonale marquée + fibrose~~* *~~(b) Infiltration par des plasmocytes IgG4+ : ratio plasmo IgG4+/ IgG+ > 40% et > 10 plasmo IgG4+/CFG~~* ***Ratio plasmocytes IgG4+/IgG+ ≥40%*** ***OU plasmocytes IgG4+/HPF ≥ 10*** ***OU décrits qualitativement comme abondant***
MAG4 définie= 1) + 2) + 3) *MAG4 probable= 1) + 3)* *MAG4 possible= 1) + 2)*
Cependant, il faudra dans tous les cas éliminer, en particulier au niveau histologique, les principaux diagnostics différentiels de MAG4 : tumeur maligne au sein du/des organes atteints (cancer, lymphome), et tableaux cliniques proches : syndrome de Gougerot-Sjögren, cholangite sclérosante primitive, maladie de Castleman, fibrose rétro-péritonéale secondaire, granulomatose de Wegener, sarcoïdose, syndrome de Churg et Strauss.

Annexe 1 : Critères d'inclusion extrait des critères CDC (« Comprehensive Diagnostic Criteria ») pour le diagnostic de maladie associée aux IgG4 (MAG-4), *d'après Umehara et al. Mod Rheumatol 2012.*

Table 4 The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG_4-RD

Step	Categorical assessment or numerical weight
Step 1. Entry criteria	
Characteristic* clinical or radiological involvement of a typical organ (eg, pancreas, salivary glands, bile ducts, orbits, kidney, lung, aorta, retroperitoneum, pachymeninges or thyroid gland (Riedel's thyroiditis)) OR pathological evidence of an inflammatory process accompanied by a lymphoplasmacytic infiltrate of uncertain aetiology in one of these same organs	**Yes**† or No
Step 2. Exclusion criteria: domains and items‡	Yes or **No**§
Clinical	
Fever	
No objective response to glucocorticoids	
Serological	
Leucopenia and thrombocytopenia with no explanation	
Peripheral eosinophilia	
Positive antineutrophil cytoplasmic antibody (specifically against proteinase 3 or myeloperoxidase)	
Positive SSA/Ro or SSB/La antibody	
Positive double-stranded DNA, RNP or Sm antibody	
Other disease-specific autoantibody	
Cryoglobulinemia	
Radiological	
Known radiological findings suspicious for malignancy or infection that have not been sufficiently investigated	
Rapid radiological progression	
Long bone abnormalities consistent with Erdheim-Chester disease	
Splenomegaly	
Pathological	
Cellular infiltrates suggesting malignancy that have not been sufficiently evaluated	
Markers consistent with inflammatory myofibroblastic tumour	
Prominent neutrophilic inflammation	
Necrotizing vasculitis	
Prominent necrosis	
Primarily granulomatous inflammation	
Pathologic features of macrophage/histiocytic disorder	
Known diagnosis of the following:	
Multicentric Castleman's disease	
Crohn's disease or ulcerative colitis (if only pancreatobiliary disease is present)	
Hashimoto thyroiditis (if only the thyroid is affected)	
If case meets entry criteria and does not meet any exclusion criteria, proceed to step 3.	
If case meets entry criteria and does not meet any exclusion criteria, proceed to step 3.	
Step 3. Inclusion criteria: domains and items¶	
Histopathology	
Uninformative biopsy	0
Dense lymphocytic infiltrate	+4
Dense lymphocytic infiltrate and obliterative phlebitis	+6
Dense lymphocytic infiltrate and storiform fibrosis with or without obliterative phlebitis	+13
Immunostaining**	0–16, as follows:
	Assigned weight is 0 if the IgG_4+:IgG+ ratio is 0%–40% or indeterminate and the number of IgG_4+ cells/hpf is 0–9.‡‡ Assigned weight is 7 if: (1) the IgG_4+:IgG+ ratio is ≥41% and the number of IgG_4+cells/hpf is 0–9 or indeterminate or (2) the IgG_4+:IgG+ ratio is 0–40% or indeterminate and the number of IgG_4+ cells/hpf is ≥10 or indeterminate. Assigned weight is 14 if: (1) the IgG_4+:IgG+ ratio is 41%–70% and the number of IgG_4+ cells/hpf is ≥10 or (2) the IgG_4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG_4+ cells/hpf is 10–50. Assigned weight is 16 if the IgG_4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG_4+ cells/hpf is ≥51.
Serum IgG_4 concentration	
Normal or not checked	0
>Normal but <2× upper limit of normal	+4
2–5× upper limit of normal	+6
≥>5× upper limit of normal	+11
Bilateral lacrimal, parotid, sublingual and submandibular glands	

No set of glands involved	0
One set of glands involved	+6
Two or more sets of glands involved	+14
Chest	
Not checked or neither of the items listed is present	0
Peribronchovascular and septal thickening	+4
Paravertebral band-like soft tissue in the thorax	+10
Pancreas and biliary tree	
Not checked or none of the items listed is present	0
Diffuse pancreas enlargement (loss of lobulations)	+8
Diffuse pancreas enlargement and capsule-like rim with decreased enhancement	+11
Pancreas (either of above) and biliary tree involvement	+19
Kidney	
Not checked or none of the items listed is present	0
Hypocomplementemia	+6
Renal pelvis thickening/soft tissue	+8
Bilateral renal cortex low-density areas	+10
Retroperitoneum	
Not checked or neither of the items listed is present	0
Diffuse thickening of the abdominal aortic wall	+4
Circumferential or anterolateral soft tissue around the infrarenal aorta or iliac arteries	+8
Step 4: Total inclusion points	
A case meets the classification criteria for IgG_4-RD if the entry criteria are met, no exclusion criteria are present, and the total points is ≥20	

*Refers to enlargement or tumour-like mass in an affected organ except in (1) the bile ducts, where narrowing tends to occur, (2) the aorta, where wall thickening or aneurysmal dilatation is typical and (3) the lungs, where thickening of the bronchovascular bundles is common.
†If entry criteria are not fulfilled, the patient cannot be further considered for classification as having IgG_4-RD.
‡Assessment for the presence of exclusion criteria should be individualised depending on a patient's clinical scenario.
§If exclusion criteria are met, the patient cannot be further considered for classification as having IgG_4-RD.
¶Only the highest weighted item in each domain is scored.
**Biopsies from lymph nodes, mucosal surfaces of the gastrointestinal tract and skin are not acceptable for use in weighting the immunostaining domain.
††'Indeterminate' refers to a situation in which the pathologist is unable to clearly quantify the number of positively staining cells within an infiltrate, yet can still ascertain that the number of cells is at least 10/hpf. For a number of reasons, most often pertaining to the quality of the immunostain, pathologists are sometimes unable to count the number of IgG_4+ plasma cells with precision yet even so, can be confident in grouping cases into the appropriate immunostaining result category.
hpf, high-power field; IgG_4-RD, IgG_4-related disease.

Annexe 2 : Critères ACR/EULAR pour le diagnostic de maladie associée aux IgG4 (MAG-4), *d'après Wallace et al. Ann Rheum Dis 2020.*

Annexe 3 : caractéristiques principales des 23 cas de la cohorte pédiatrique et juvénile

Patient	***Age**/Sexe***	***Organes (type)***	***IgG4 sériques (g/l)***	***CDC iCDC***	***ACR/EULAR Score Commentaire***	***Autre Atypie Commentaire***
1*	11/M	Orbites, Poumons, Pleuropéricardite, Rénale, Mastoïdes, ParotideG, Uvéite, Nodules sous cutanés, PTI tissus graisseux, TVP	4,07	Défini	24 Exclu (Fièvre)	*
2	4/F	ADP	0,93	Probable©	13	
3	19/M	ADP	1,88	Défini	17 Exclu (Fièvre) (SMG)	Fièvre CRP = 77mg/l Histologie typique
4	25/F	Orbites, Dacryoadénites, ADP	4	Défini	40	
5*	13/F	Pancréas, Uvéite, MastoïdeG, Dacryoadénites, Rénale	0,03	Non retenu iCDC défini	24 Exclu (Fièvre)	*
6	15/M	OrbiteG	0,3	Probable©	29	
7	14/F	Orbites, Dacryoadénites, Parotides, mammaire	1,91	Défini	42	Plages d'allure histiocytaire à l'histologie Fixation mammaires (SUV=7) ATCD MAG4 grand-mère maternelle
8	23/M	Hépatique/VB, FRP, ADP, GSMs, Rénale	0,52	Probable©	10	
9	25/F	OrbiteD	DM	Probable	20	
10*	16/F	Rénale, Articulaire, ADP, Iléite, Uvéite, Péricardite, Raynaud	2,07	Probable	23 Exclu (Fièvre) (PNE) (SMG)	*
11*	15/F	OrbiteD, ParotideD, ADP, AmygdaleG, TVP, MastoïdteG	1,69	Défini	24	*
12	24/F	GSMs, Parotides, Pancréas	0,71	Non retenu iCDC	22	

				défini		
13	19/F	Pancréas, Hépatique/VB, ADP	2,4	Défini	27	
14	21/M	ADP	0,77	Défini	4	ATCD sphérocytose héréditaire (splénectomisé)
15	24/F	Aorte	0,26	Probable©	27	ATCD de lymphome lymphoblastiqueT et carcinome papillaire de la thyroïde
16	9/M	Orbites, Dacryoadénites, ADP	0,21	Défini©	34	CRP = 61mg/l
17	22/M	ADP, Poumons, Art. Coronaires	4,38	Possible	11	Infarctus inférieur sur occlusion thrombotique coronaire
18	21/M	Pancréas, ADP, Rénale, GSA, Orbites, Dacryoadénites, Sinus, Poumons	0,52	Probable	35	
19	22/F	Pancréatique	Normal	Non retenu iCDC défini	11	
20	23/M	ADP, FRP	0,79	Probable	12	
21*	14/F	Uvéite, OrbiteG, VIème PC G, Poumons, Rénale, ADP, Hépatique/VB, Nodules sous cutanés, TVP	1,84	Possible	16 Exclu (Fièvre) (Non-réponse CTC)	*
22	24/F	ADP, Fibrose mésentérique, Hépatique/VB	1,6	Défini	17	CRP = 60mg/l
23	21/M	PTI paratesticulaire	1,67	Défini©	37	

Légende : *cf. tableau patients fébriles et inflammatoires; ** âge aux 1ers symptômes ; DM = donnée manquante ; ADP = adénopathie(s) ; GSA = glande salivaire accessoire ; GSM = glande submandibulaire ; FRP = fibrose rétro-péritonéale ; PC = paire crânienne ; CDC = Comprehensive diagnostic criteria 2012 (1) ; © = ensemble des critères histologiques CDC respectés ; iCDC = international Consensus Diagnostic Criteria for auto-immune pancreatitis 2011 (2) ; PNE = polynucléaires éosnophiles ; ATCD = antécédent ; PTI = pseudo-tumeur inflammatoire ; CTC = corticoïde ; PNN = polynucléaire neutrophiles ; SMG = splénomégalie

Annexe 4 : résultats histologiques cohorte						
Patients	***Organe***	***Infiltrat LP***	***Ratio IgG4/IgG***	***Plasmocytes IgG4/HPF***	***Fibrose***	***Autres***
1	PTI mastoïdienne	+	60	100	-	Cellules fusiformes Marquages négatifs (ALK, Beta Caténine, EMA, CD34, PS100, Desmine, Myogénine, HHV8) Quelques PNN
2	ADP	+	57	74	+	Quelques PNE et mastocytes
3	ADP	+	DM	DM	+	PNE, PO
4	PTI	+	Très nombreux	100	+	
5	Aucun					
6	PTI orbite	+	85	60	+	
7	BGSA	+	54	42	-	
	Orbite	-			-	Plages d'allures histiocytaires
8	PBH	+	DM	10	-	PNE
	FRP	+	DM	36	+	
9	PTI orbite	+	DM	100	+	PNE, PO
10	PBR	+	13	38	+	Atteinte interstitielle pure
	Iléale	+	DM	DM	+	Quelques PNE et PNN
11	Parotide	+	47	DM	+	PNE Histiocytes (CD1, 1+, PS 100+) insuffisant pour le diagnostic d'histiocytose langheransienne Nombreux PNN
12	BGSA	-	-	-	-	
13	PBH	+	Très positif	Très positif	-	
14	ADP	+	40	50	-	Exceptionnelles cellules EBV+
15	Aorte	+	50	29	+	
	ADP	-	-	-	-	
	Cutanée	-	-	-	-	
16	PTI Orbite	+	>40	Nombreux	+	
17	Aucun					
18	BGSA	+	90	DM	DM	
	ADP	+	70	DM	DM	
19	Pancréas	-	-	-	-	
20	FRP	+	Très positif	Très positif	DM	
21	PBH	+	20	40	+	Nombreux PNN Myofibroblastes (ALK-) Histiocytes
	PBR	+	<40	Quelques	+	
22	ADP	+	Très positif	Très positif	+	
23	PTI paratesticulaire	+	45	60	+	

Légende : LP = lymphoplasmocytaire ; PTI = pseudo-tumeur inflammatoire ; BGSA = biopsie des glandes salivaires accessoires ; PBH = ponction biopsie hépatique ; PBR = ponction biopsie rénale ; FRP = fibrose rétro-péritonéale ; PNN = polynucléaires neutrophiles ; PNE = polynucléaires éosinophiles ; PO = phlébite obliterans ; DM = donnée manquante

Annexe 5 : traitements cohorte			
Patients	***Durée de suivi (mois)***	***Traitement***	***Réponse***
1	72	ANAKINRA x 3 puis au long cours	+
		CTC 1mg/kg	+
2	5	Aucun	
3	DM	DM	
4	42	CTC	+
		CTC bolus puis 1mg/kg	+
5	14	CTC, 0,7mg/kg	+
6	36	CTC 40mg/j	Dépendance
7	4	CTC 0,65mg/kg	+
8	84	CTC 80mg/j	+
		CTC + MMF	DM
9	DM	Chirurgical	
10	84	CTC 1mg/kg	Dépendance
		CTC + AZT	+
11	95	CTC 0,5mg/kg	+
		ANAKINRA	+
		RTX	+
12	25	CTC 0,5mg/kg	Dépendance
		CTC + AZT	+
13	12	CTC 40mg/j	Dépendance
		RTX	+
14	8	CTC 0,6mg/kg	+
15	DM	CTC 1mg/kg	DM
16	24	CTC 0,5mg/kg	Dépendance
		AZT	+
		MTX	-
		MMF	-
17	40	Aucun	
18	24	CTC 0,5mg/kg	+
		MTX	+
19	24	CTC	+
20	1	CTC 20mg/j	+
21	120	Bolus puis CTC 2mg/kg + MTX	-
		INFLIXIMAB	-
		RTX	+
		AZT	+
22	132	VINBLASTINE + CTC 1mg/kg	+
		ENDOXAN	+
		TOCILIZUMAB	DM
23	13	Chirurgical	+

Légende : DM = donnée manquante ; CTC = corticothérapie ; AZT = azathioprine ; MTX = méthotrexate ; MMF = mycophénolate mofétil ; RTX = rituximab ; + = efficacité thérapeutique ; - = résistance au traitement

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Mots clés : *Maladie associée aux IgG4 ; pédiatrique ; juvénile*

Introduction

La maladie associée aux IgG4 (MAG4) est une pathologie fibro-inflammatoire localisée ou systémique caractérisée par des lésions histologiques typiques. D'un point de vue épidémiologique, elle touche préférentiellement l'homme avec un âge moyen au diagnostic de plus de 60 ans. La survenue d'une MAG4 dans l'enfance ou chez l'adulte jeune est exceptionnelle et rarement rapportée. Nous présentons une étude descriptive ainsi qu'une revue de la littérature de cas débutant avant l'âge de 25 ans. Les données ont ensuite été comparées à une cohorte adulte.

Matériel et méthode

Les observations de notre cohorte ont été recueillies par un appel à observations national auprès de sociétés savantes et du recueil d'observations national de la MAG4. Les cas de la littérature ont été recueillies par une recherche systématique sur PubMed et GoogleScholar. Les critères d'inclusion retenus étaient : un âge aux 1ers symptômes ≤ 25 ans et un diagnostic de MAG4 retenu selon les critères CDC ou les critères diagnostiques spécifiques d'organe. Nous avons repris les données d'une cohorte adulte française respectant les mêmes critères d'inclusion CDC et avec âge des 1ers symptômes > 25 ans.

Résultats

Deux patients étaient exclus de l'analyse en raison de diagnostics génétiques finalement retenus. Parmi les 23 patients inclus, 12 (52%) étaient de sexe féminin. Un antécédent familial de MAG4 était retrouvé chez une patiente. Des atypies cliniques ou biologiques étaient retrouvées chez 8 patients. Une histologie était disponible chez 21 patients (91%), avec des seuils de plasmocytes IgG4+ élevés chez 17 d'entre eux (81%). Des atypies histologiques étaient associées chez 4 d'entre eux. Lorsque les critères de classification ACR/EULAR 2019 étaient appliqués, 14 (60%) avaient un score ≥ 20, mais 3 d'entre eux présentaient au moins un critère d'exclusion. Le traitement de 1ère ligne était représenté par une corticothérapie seule chez 15 patients (65%), avec l'absence de réponse chez 1 patient. Le recours à d'autres traitements concernait 12 patients (52%) avec une durée moyenne de suivi de 43 mois. Nous avons recensé 74 observations dans la littérature, avec des données similaires. Lorsque les données étaient comparées aux adultes, on retrouvait de façon significative plus de femmes, plus de présentations fébriles, et un nombre de rechutes ou de 2nd ligne plus importants dans la cohorte pédiatrique et juvénile.

Discussion

Nous rapportons ici la plus large cohorte de cas jeunes de MAG4 selon les critères CDC et spécifiques d'organes. La prédominance masculine semble moins marquée dans cette population. Alors que les atteintes d'organes sont le plus souvent typiques, des atypies cliniques, biologiques ou histologiques sont retrouvées chez une proportion importante des patients.

Conclusion

Un diagnostic de MAG4 peut être posé chez des patients jeunes, de moins de 25 ans. Alors qu'une partie d'entre eux semble présenter un tableau typique de la maladie, une proportion significative des patients de diagnostic pédiatrique présentent des atypies, qui peuvent évoquer la possibilité de formes « secondaires », devant faire éliminer l'ensemble des diagnostics différentiels incluant des pathologies monogéniques associées.