



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 MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 17 Avril 2020

Par Monsieur Benjamin DE SAINTE MARIE

Né le 4 mars 1989 à Colfax Township (États-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 MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 17 Avril 2020

Par Monsieur Benjamin DE SAINTE MARIE

Né le 4 mars 1989 à Colfax Township (États-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 & 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

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

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

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} 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
BREMONT 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
JUN 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
MICHOTÉY 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	VIALETES 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	SEBAHOUN 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	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

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)

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)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

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)

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

GUYE 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 PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

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

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

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)

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)

GENETIQUE 4704

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

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

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)

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

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

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)

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)

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

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

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

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)

DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

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)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (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)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (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)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

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'apprêtais 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 rire, 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, Emmanuelle 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-estimée¹. 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 fois², 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 patients³. 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 géographique⁴) : 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 oblitérants », 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 proposés⁵. 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 sériques¹. Cette élévation est présente dans 51,4%⁶ à 97,5%⁷ des cas selon les séries et n'est pas spécifique de la maladie⁸. Les IgG4 sont produites après une exposition répétée ou prolongée à un antigène en réponse à une sécrétion d'interleukine (IL) 4 et 10⁹. 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 Fcγ activateurs alors que leur affinité pour le récepteur inhibiteur Fcγ 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 rénale¹¹. Ces complexes immuns IgG4 sont retrouvés à l'histologie¹² (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 salivaire¹⁵ 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 fréquentes¹⁶. 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 2011¹⁹ puis en 2020²⁰ (*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 (sex ratio homme/femme allant de 1,56 :1⁶ à 3,02 :1²¹) avec une moyenne d'âge dans les études de cohortes significatives allant de 50,3ans⁶ à 63,8 ans²¹. La prévalence de la maladie a été évaluée à 6/100 000 habitants dans une étude japonaise²² (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 retrouvés²³.

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 (CRM R 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 étaient 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 1^{ers} 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 $\geq 40\%$ 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 CDC¹⁹. Trois patients ne répondaient pas aux critères CDC mais présentaient une PAI de type 1 selon les critères iCDC²⁴ (**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/EULAR²⁰ (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 2019²⁰ 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 1^{ère} 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***.

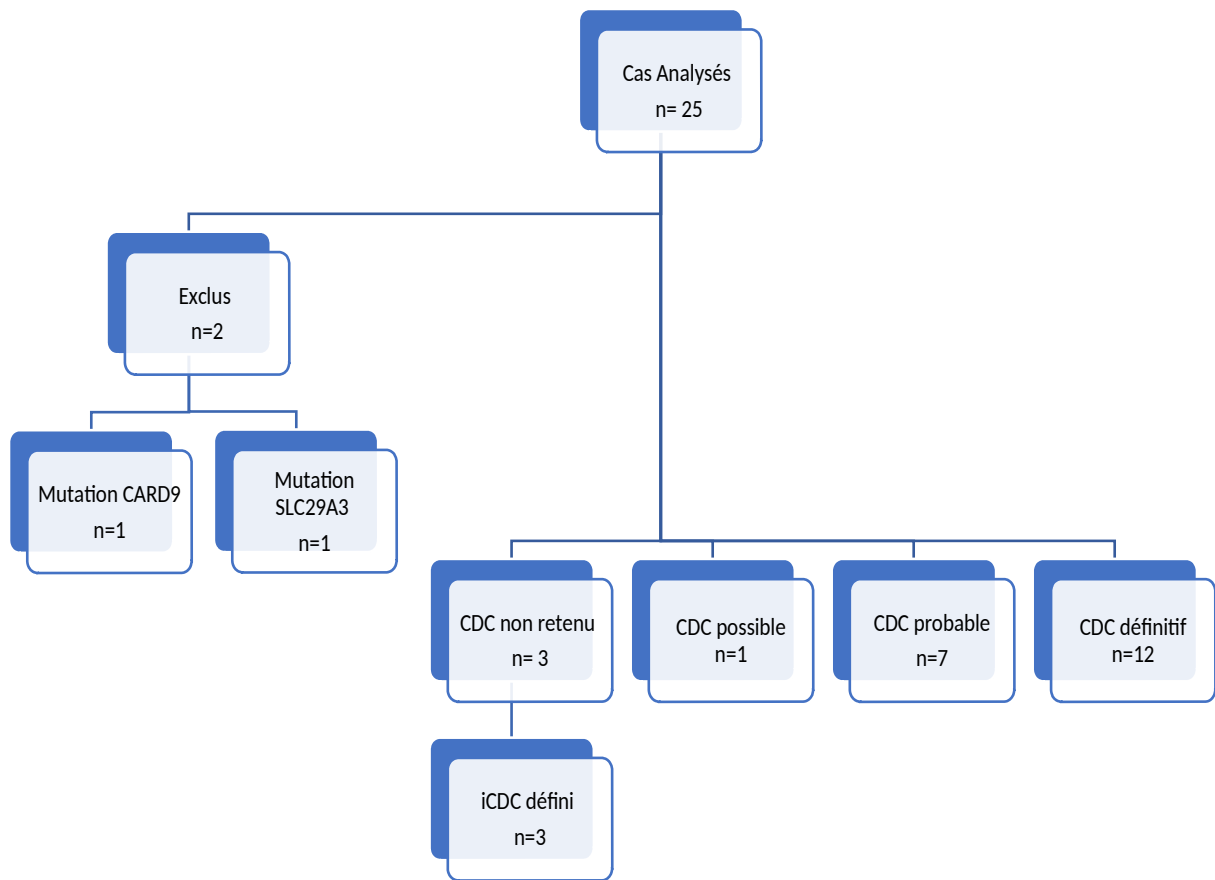


Figure 1 : Diagramme de flux cohorte pédiatrique et juvénile

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 4 ^{ème} 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 Caténine, 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 oblitérants 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, VI ^{ème} 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 1^{ers} symptômes ; DM = donnée manquante ; ADP = adéno-pathie(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'inclusion²⁶. 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 CDC¹⁹. 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 ulcéreuse) 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 1^{ère} ligne était représenté par une corticothérapie seule n=49 (66%), avec une absence de réponse chez 4 patients, chirurgical 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 diagnostique 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/EULAR²⁰, 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 1^{ers} symptômes <i>Moyenne (Écart type)</i>	18,4 (5,7)	13,4 (6,7)
Délai diagnostic (Mois) <i>Médiane</i>	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) <i>Moyenne (écart type)</i>	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
1^{ère} ligne	CTC seule	16 (70%)	49 (66%)
	Non réponse	1 (6%)	4 (8%)
	CTC + IS*	2	13
	Chirurgie seule	2	9
	Anakinra	1	-
	Aucun	2	1
2^{ème} 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

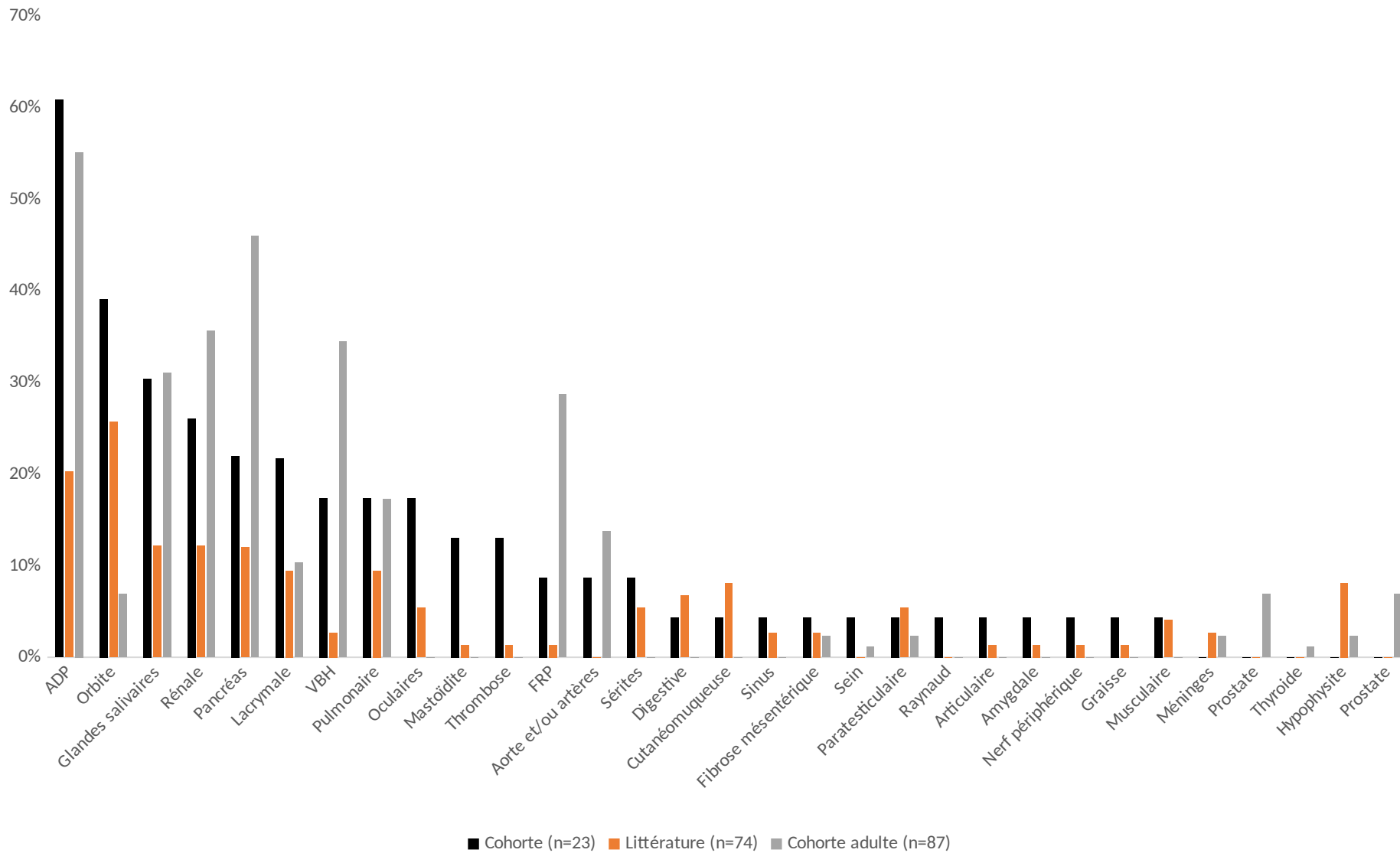


Figure 2 : Atteinte d'organe selon les cohortes

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 1^{ers} 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 <i>moyenne</i> <i>(écart type)</i>	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 1^{ère} 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 9²⁹, 12⁶, 16³⁰, 19⁷, 24³¹ et 25²¹ 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 recueillis²³. 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 retrouvons 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 américaine⁶). 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 1^{ers} 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 ulcéreuse ; score = 31). Le clustering familial a été décrit pour le cas de deux jumeaux avec une présentation pancréatique et biliaire de la MAG4³³. La description

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

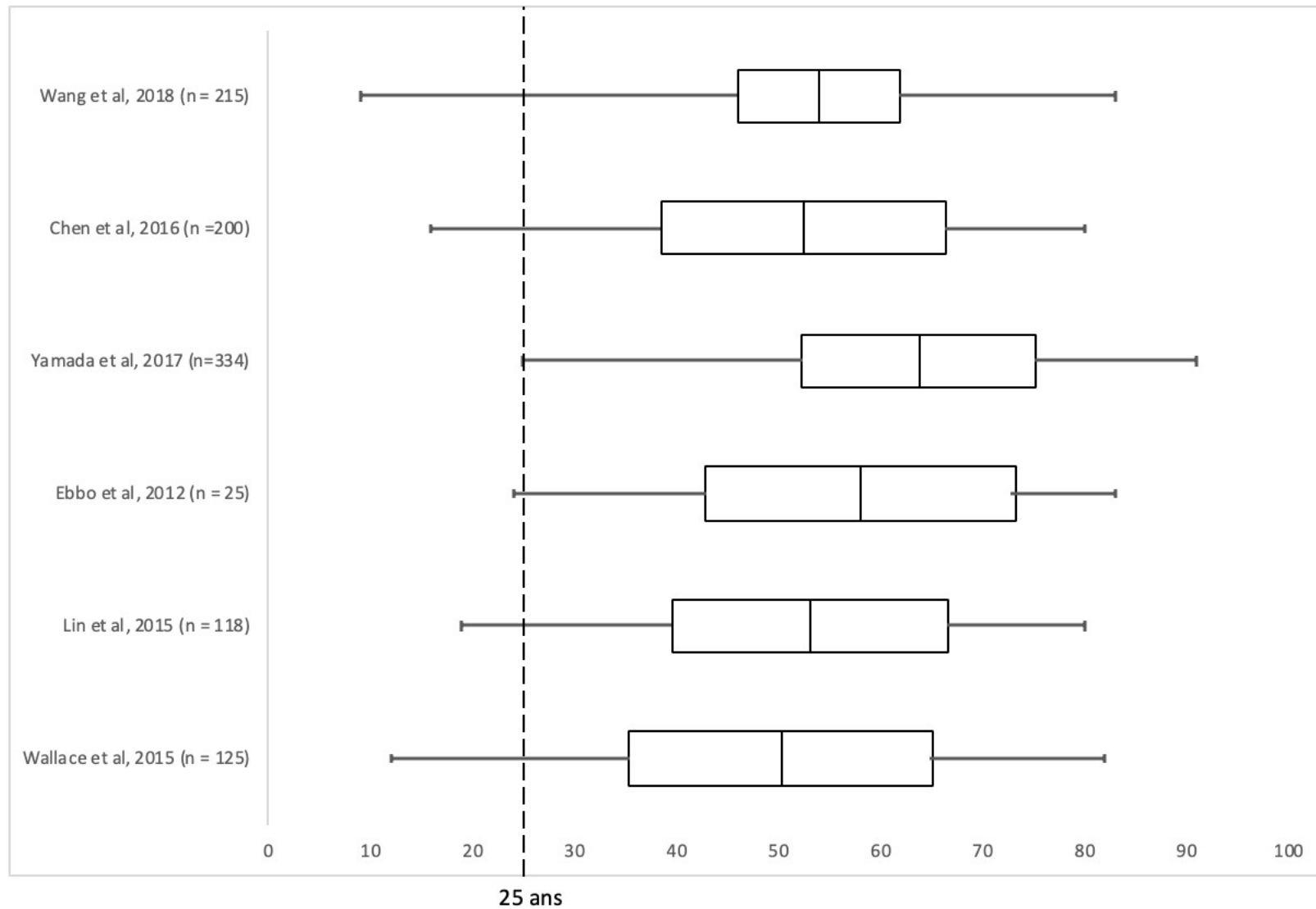


Figure 3 : Répartition d'âges des principales cohortes de MAG4. Box plot représente moyenne, écart-type, min et max^{29,21,34,7,6}

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 Japon³⁵. 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 MAG4⁴⁰. 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 immunitaires⁸. 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 adultes⁴¹, 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 proposés⁵, 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 ANCA⁴³, des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires⁴⁴, de certaines histiocytoses langheransiennes ou non langheransiennes^{45,46} de syndrome lymphoprolifératifs⁴⁷...L'ensemble de ces chevauchements cliniques, biologiques et histologiques vaut parfois à la MAG4 la réputation de grande simulatrice⁴⁸.

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 inflammatoires⁴⁴. Malgré l'absence de ALK (anaplastic lymphoma kinase) ou ROS1 (présents respectivement dans 56 et 10% des cas d'IMT⁴⁹) retrouvés en IHC chez nos patients ce diagnostic ne peut être formellement éliminé en l'absence de recherche de gènes de fusion en « next generation sequencing » (NGS) à partir de pièces histologiques⁴⁴.

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 IHC⁵⁰. 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 primitive⁵².

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 Fcγ4 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. Béliissant 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, Nicastrò 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.00000000000003625
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. Ablá 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, Chiminqi 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. *Hepatology Baltim Md*. 2014;60(4):1453-1454. doi:10.1002/hep.26999

<p>1. Examen clinique/radiologique : hypertrophie localisée ou diffuse au sein d'un ou de plusieurs organes classiquement atteints au cours de la MAG4.</p>
<p>2. Biologie : élévation des IgG4 sériques (≥ 135 mg/dl ou 1,35 g/l).</p>
<p>3. Histologie montrant :</p> <p>(a) Infiltration lymphocytaire et plasmocytaire polyclonale marquée + fibrose</p> <p>(b) Infiltration par des plasmocytes IgG4+ : ratio plasmocytes IgG4+/IgG+ $> 40\%$ et > 10 plasmocytes IgG4+/CFG</p> <p style="text-align: center;">Ratio plasmocytes IgG4+/IgG+ $\geq 40\%$ OU plasmocytes IgG4+/HPF ≥ 10 OU décrits qualitativement comme abondant</p>
<p>MAG4 définie= 1) + 2) + 3)</p> <p>MAG4 probable= 1) + 3)</p> <p>MAG4 possible= 1) + 2)</p>
<p>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, granulomateuse de Wegener, sarcoïdose, syndrome de Churg et Strauss.</p>

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 IgG₄-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 IgG₄-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 IgG₄-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 IgG₄⁺ plasma cells with precision yet even so, can be confident in grouping cases into the appropriate immunostaining result category.

hpf, high-power field; IgG₄-RD, IgG₄-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

<i>Patient</i>	<i>Age**/Sexe</i>	<i>Organes (type)</i>	<i>IgG4 sériques (g/l)</i>	<i>CDC iCDC</i>	<i>ACR/EULAR Score Commentaire</i>	<i>Autre Atypie Commentaire</i>
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, Articulaires, ADP, Iléite, Uvéite, Péricardite, Raynaud	2,07	Probable	23 Exclu (Fièvre) (PNE) (SMG)	*
11*	15/F	OrbiteD, ParotideD, ADP, AmygdaleG, TVP, MastoïdeG	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 1^{ers} 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

<i>Patients</i>	<i>Organe</i>	<i>Infiltrat LP</i>	<i>Ratio IgG4/IgG</i>	<i>Plasmocytes IgG4/HPF</i>	<i>Fibrose</i>	<i>Autres</i>
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	+	
	BGSA	+	54	42	-	
7	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+
	Aorte	+	50	29	+	
15	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 oblitérants ; DM = donnée manquante

<i>Annexe 5 : traitements cohorte</i>			
<i>Patients</i>	<i>Durée de suivi (mois)</i>	<i>Traitement</i>	<i>Réponse</i>
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	+
		CTC 0,5mg/kg	+
11	95	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
		CTC 0,5mg/kg	Dépendance
16	24	AZT	+
		MTX	-
		MMF	-
17	40	Aucun	
18	24	CTC 0,5mg/kg	+
		MTX	+
19	24	CTC	+
20	1	CTC 20mg/j	+
		Bolus puis CTC 2mg/kg + MTX	-
21	120	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 recueillis par une recherche systématique sur PubMed et GoogleScholar. Les critères d'inclusion retenus étaient : un âge aux 1^{ers} symptômes \leq 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 1^{ers} 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 \geq 20, mais 3 d'entre eux présentaient au moins un critère d'exclusion. Le traitement de 1^{ère} 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.