

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-116

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PEDIATRIE

par

Naïl BENALLEGUE

né le 8 décembre 1988 à Bologhine

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2018

Atteintes du système nerveux central des lymphohistiocytoses acquises de l'enfant

Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe ROZE

Directeurs de thèse : Monsieur le Professeur Patrick VAN BOGAERT
Monsieur le Docteur Kumaran DEIVA

Remerciements

Je tiens à remercier, Monsieur le Professeur Jean-Christophe Rozé, pour m’avoir fait l’honneur de présider ma thèse mais surtout pour son soutien pédagogique et sa bienveillance.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Patrick Van Bogaert, pour avoir dirigé ce travail, mais également pour son soutien, sa bienveillance, ses enseignements et avoir initié ma formation clinique en neuropédiatrie.

Je tiens à remercier Monsieur le Docteur Kumaran Deiva, pour avoir dirigé ce travail, m’avoir donné accès et guidé parmi les archives de ses consultations au Kremlin-Bicêtre et également pour son enthousiasme contagieux pour les affections neuro-inflammatoires pédiatriques.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur David Laplaud, pour avoir accepté de juger ce travail médical et également de diriger mes travaux de recherche.

Je tiens à remercier, Madame le Docteur Caroline Thomas, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à remercier tous les pédiatres, médecins, infirmières, puéricultrices, auxiliaires de puériculture, aides-soignantes, ASH, secrétaires et co-internes de Nantes, Angers et Le Mans qui m’ont formé et continuent de le faire.

Dans le domaine de la neuropédiatrie, je tiens à remercier particulièrement le Professeur Sylvie N’Guyen The Tich, les Docteurs Sophie Gueden, Julien Durigneux et Marie Garcia qui ont accompagné mon choix de spécialité depuis l’externat.

Je tiens également à remercier Madame Lysiane Bourget, sans qui la collecte et le stockage (dans son bureau) des dossiers cliniques du Kremlin-Bicêtre auraient été impossible.

Enfin, je tiens à remercier mes parents, ma sœur et ma compagne pour leur soutien indéfectible et m'avoir permis, à tous les égards, d'entreprendre ce parcours scolaire et professionnel.

A ma grand-mère, féministe et pédiatre.

Sommaire

Remerciements	3
Sommaire.....	5
Introduction.....	7
1. Définitions.....	7
1) Lymphohistiocytoses primitives ou familiales.....	7
2) Lymphohistiocytoses secondaires	10
3) Complexité et enchevêtrement des formes primitives et secondaires.....	12
2. Critères diagnostiques	15
3. Atteinte du SNC.....	19
1) Prévalence	19
2) Histologie	20
3) Symptômes neurologiques	21
4) Liquide cérébro-spinal.....	22
5) IRM	22
4. Thérapeutique	23
Objectifs.....	27
Méthodes.....	29

Résultats :.....	31
1. Signes cliniques neurologiques.....	33
2. Atteinte systémique.....	34
3. Biologie.....	34
4. Histologie.....	35
5. IRM.....	36
6. EEG.....	37
7. Prise en charge thérapeutique et évolution	38
DISCUSSION.....	47
1. Clinique.....	47
2. IRM.....	49
3. Limite des critères diagnostiques et formes neurologiques	50
4. Controverses de l'hémophagocytose	54
5. Nécessité d'autres marqueurs diagnostiques	55
6. Diagnostics différentiels	56
7. Thérapeutique et pronostic.....	60
Conclusion :.....	67
Bibliographie	71
Annexes	75

Introduction

1. Définitions

Les syndromes hémophagocytaires sont une entité nosologique comprenant des formes héréditaires et acquises. Leur dénominateur commun demeure est une dérégulation de la réponse inflammatoire responsable d'une hyperactivation incontrôlée des lymphocytes et macrophages qui infiltrent alors les tissus. Le spectre clinique peut aller de la symptomatologie occulte à des formes fulminantes aboutissant à une défaillance multiviscérale en quelques heures.

La prévalence des syndromes hémophagocytaires pédiatriques est de 1 à 10 par million en Italie, Suède et USA[1].

Les syndromes hémophagocytaires comprennent les déficits de cytotoxicité d'origine génétique que sont les lymphohistiocytoses primitives, ainsi que les formes « acquises » dites secondaires associées à un contexte infectieux, tumoral ou de pathologie inflammatoire chronique sous-jacent. Les lymphohistiocytoses secondaires en contexte de pathologie rhumatoïde étaient historiquement nommées syndrome d'activation macrophagique[2].

1) Lymphohistiocytoses primitives ou familiales

Les lymphohistiocytoses primitives se manifestent principalement chez les nourrissons de moins de 1 an avec une incidence de 1.1/100 000 et une médiane de 5.1 mois[3].

Les lymphohistiocytoses primitives se caractérisent par un défaut génétique monogénique altérant la capacité lytique des lymphocytes cytotoxiques T et/ou NK. Ces cellules conservent donc leur capacité de reconnaissance de pathogènes et cellules malignes, ainsi que de sécrétion cytokinique, mais ne possèdent pas de capacité cytotoxique suffisante permettant d'éradiquer leur cible (Figure 1)[4]. En effet, lors de la synapse immunologique entre cellule effectrice et cellule-cible en contexte physiologique, l'activité cytolytique des lymphocytes T CD8+ et NK met en jeu deux voies principales, FAS/FAS-ligand et perforine/granzyme, aboutissant à l'apoptose de la cellule-cible. L'exocytose de perforine et granzyme, par la cellule-effectrice (lymphocyte T CD8+ ou NK) permet la formation de pores de perforine polymérisée dans la membrane plasmique de la cellule-cible. Cette perforation membranaire, associée à l'entrée du granzyme B, une sérine protéase, dans la cellule-cible active ainsi l'apoptose via la Caspase-3[5].

Le défaut d'élimination des cellules infectées ou malignes, par altération des effecteurs de cytotoxicité, est responsable du maintien de l'activation lymphocytaire et est commun au mécanisme présumé des lymphohistiocytoses primitives et secondaires. Les cytokines relarguées entretiennent et amplifient cette réponse et contribuent à déréguler les interactions entre cellules présentatrices d'antigène et lymphocytes effecteurs. La stimulation excessive et répétée des récepteurs Toll-like (TLR) par l'Interféron-gamma (IFNgamma) et l'augmentation de la présentation antigénique sont présumés responsables de l'activation incontrôlée des macrophages et lymphocytes T. Cette activation est responsable d'un orage cytokinique d'IFNgamma, TNFalpha, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 et IL-18, responsable d'une boucle auto-entretenu d'activation lymphocytaire puis macrophagique générant une inflammation tissulaire aboutissant à la défaillance d'organe[1, 4].

La plupart des mutations causales de lymphohistiocytose primitive concernent les gènes de la perforine ou de sa voie de dégranulation (transport vésiculaire, exocytose) (Figure 2)[6].

Les lymphohistiocytoses primitives comprennent les lymphohistiocytoses familiales (FHL) type 1 à 5, syndrome de Griscelli type 2, syndrome de Chediak-Higashi, syndrome d'Hermansky-Pudlak, syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (ou syndrome de Purtilo).

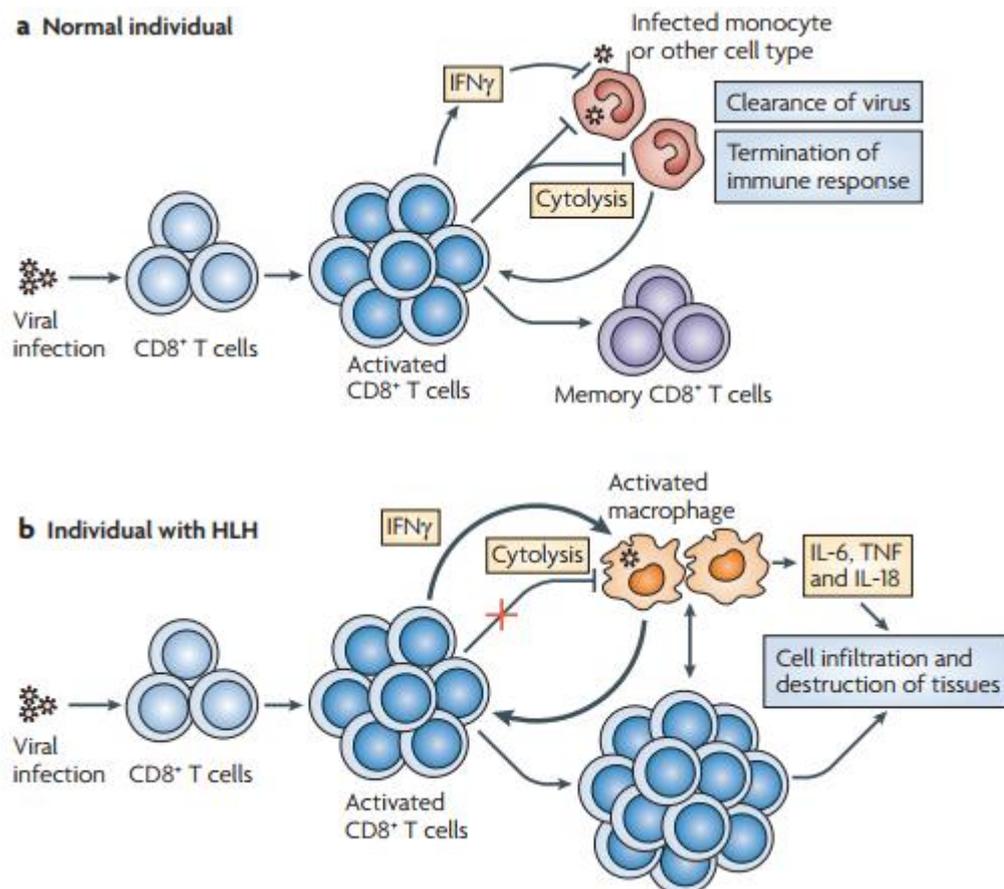


Figure 1: Mécanismes cellulaires de la lymphohistiocytose hémophagocytaire (d'après de Saint Basile, et al.)[4]

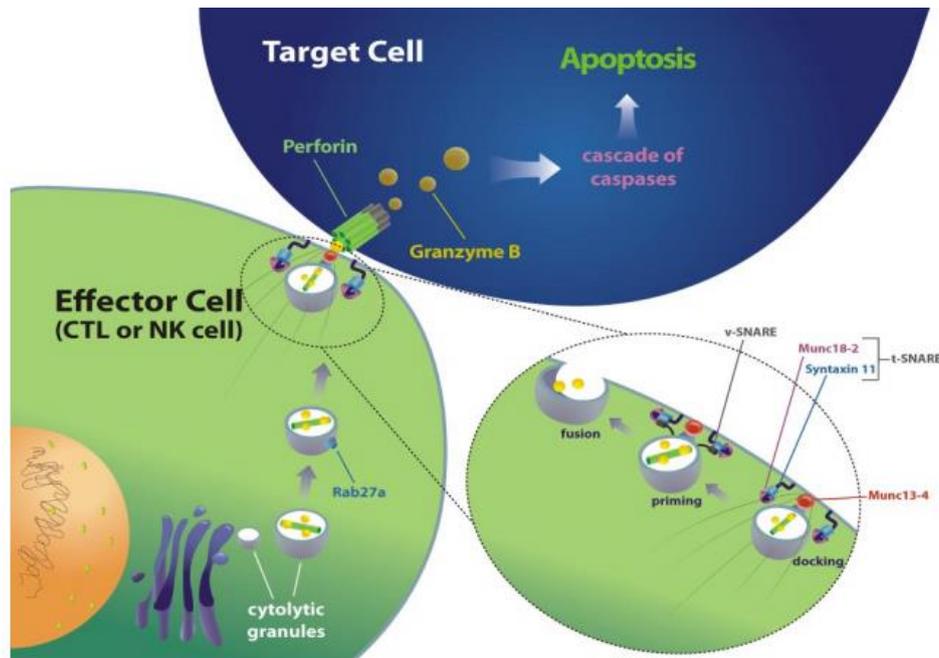


Figure 2: Protéines impliquées dans la dégranulation de la perforine dont la mutation monogénique est pourvoyeuse de lymphohistiocytose familiale.(d'après Jordan, et al.)[6]

Les voies de dégranulation de la perforine affectées par ces mutations comprennent des protéines ubiquitaires impliquées notamment dans la transmission synaptique neuronale, expliquant l'atteinte neurologique dans la maladie de Griscelli type 1 (OMIM : 16077), ainsi que dans la dégranulation des mélanocytes, responsable de l'albinisme oculo-cutané des syndromes de Griscelli, Chediak-Higashi et Hermansky-Pudlak.

2) Lymphohistiocytoses secondaires

Les formes secondaires, ou dites « acquises », se développent en contexte de pathologie sous-jacente. Chez l'adulte, un tiers des lymphohistiocytoses secondaires seraient imputables à plus d'une étiologie sous-jacente[1].

i. Infections

Les pathogènes infectieux sont représentés en fréquence par les Herpes viridae, particulièrement l'EBV. En effet, 40% des syndromes hémophagocytaires de l'enfant au

Japon sont liés à une infection par EBV[5] et 60% chez l'adulte[1]. L'agressivité de la forme liée à l'EBV varie de l'inflammation spontanément résolutive aux formes cataclysmiques nécessitant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques[6]. Par ailleurs, les virus HSV, VZV, HHV-6 et 8, parvovirus B19 et adénovirus sont également pourvoyeurs de lymphohistiocytose. L'implication du VIH a surtout été décrite en contexte de survenue d'infections opportunistes[7].

Les infections bactériennes concernent 9% des étiologies chez l'adulte. Parmi les agents bactériens, les mycobactéries prédominent [7].

Les parasitoses sont associées à environ 2.5% des lymphohistiocytoses de l'adulte, notamment les leishmanioses viscérales mais également paludisme et toxoplasmose [7]. L'association aux infections fongiques, notamment à Histoplasma, Candida et Cryptococcus, est plus rare et presque toujours associée à un environnement immunosuppresseur, [7].

ii. Auto-immunité

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est historiquement la complication potentiellement létale de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), pouvant parfois même inaugurer la maladie. 10% des AJI développent un SAM satisfaisant les critères HLH-04, tandis que 50% en présentent des stigmates [7, 8].

Le SAM se manifeste par une fièvre prolongée avec hépatosplénomégalie, polyadénopathie, cytolysse hépatique, CIVD, ainsi que, tardivement des cytopénies. Le SAM partage des caractéristiques communes avec les lymphohistiocytoses primitives sur les plans génétiques et immunologiques (défaut de cytotoxicité NK, défaut d'expression de la perforine, élévation des sCD125 et sCD163). En effet, des mutations hypomorphes ou hétérozygotes des gènes de la perforine ou de ses voies de dégranulation ont été mises en évidence chez de nombreux patients[6].

Chez l'enfant, un SAM peut également survenir au cours d'un lupus érythémateux systémique ou d'une vascularite de Kawasaki. Il convient donc de considérer le SAM comme la dénomination de la lymphohistiocytose secondaire associée aux pathologies auto-immunes[9].

iii. Néoplasies

Les pathologies malignes ayant été associées aux lymphohistiocytoses comprennent principalement les lymphomes, leucémies T et NK. Néanmoins, l'association à d'autres hémopathies malignes comme les leucémies lymphoblastiques B, lymphomes anaplasiques à grandes cellules mais aussi plus rarement d'autres tumeurs solides a été rapportée. La physiopathologie est multifactorielle, impliquant une sécrétion cytokinique par le clone tumoral mais aussi l'immunosuppression iatrogène et les co-infections virales, bactériennes et fongiques[6].

Par extension, les états d'immunodépression primitifs ou acquis ou iatrogènes peuvent également initier des[10] syndromes hémophagocytaires [7].

iv. Autres

Des pathologies métaboliques ont également été rapportées comme associées, tels que l'acidourie hyperdibasique type 2, le déficit en biotinidase, déficit en cobalamine C, Niemann Pick B, syndrome de Pearson, déficit en propionylCoA et galactosémie [10].

3) Complexité et enchevêtrement des formes primitives et secondaires

Depuis quelques années, la dichotomie primitive/secondaire s'estompe de plus en plus et tend à devenir caduque. En effet, les patients atteints de formes primitives ont des antécédents familiaux ou une caractérisation génétique objectivée. Néanmoins, un stimulus infectieux (CMV ou EBV, notamment chez les patients XLP) ou immunitaire (vaccination) peut initier les symptômes, bien qu'il ne soit pas retrouvé dans la majorité des cas[11].

Ainsi, la physiopathologie des formes de syndrome hémophagocytaire liée à l'EBV n'est pas élucidée. Il pourrait s'agir d'une prédisposition génétique semblable au syndrome XLP, et/ou dysimmunité secondaire à l'infection. En effet, l'infection de lymphocytes T par l'EBV, du fait de la surexpression de HLA-DR, augmente la production de TNF-alpha et IFN-gamma, stimulant l'activation macrophagique[12].

Bien que le risque de récurrence sans traitement soit élevé dans les formes primitives, contrairement aux formes « secondaires » non liées à des pathologies auto-immunes ou malignes, ces considérations ont peu de valeur discriminante pour le diagnostic[6].

Par ailleurs, la démocratisation du séquençage de l'exome entier, a permis la mise en évidence de mutations génétiques impliquées dans les lymphohistiocytoses primitives chez un nombre croissant de patients adolescents et adultes, rendant de plus en plus opaque la distinction entre forme primitive tardive-atypique et secondaire. Dans une étude de 175 patients adultes présentant un syndrome hémophagocytaire, des mutations hypomorphes monoalléliques ou bi-alléliques ont été retrouvées chez 14% d'entre eux[13]. Cette proportion demeurant faible, l'hypothèse d'une altération polygénique synergique dont l'expression impacte la fonction cytotoxique NK/ T CD8+ (trafic vésiculaire, microtubules, filaments d'actine...), mais aussi non-cytotoxique (récepteurs NK, TLR, cytokines, inflammasome) a été émise[7]. Ainsi un évènement précipitant, tel une infection, pourrait déstabiliser une fonction cellulaire altérée, démasquant le phénotype pathologique. En effet, la démocratisation du séquençage de l'exome entier a permis de mettre en évidence de telles mutations sur des voies de signalisation du trafic vésiculaire ou de réorganisation des filaments d'actine ou microtubules, de récepteurs NK, cytokines et TLR, chez les patients avec lymphohistiocytose secondaire, suggérant une intrication forte entre prédisposition génétique et facteur déclenchant[7].

2. Critères diagnostiques

Les recommandations de l'Histiocyte Society HLH-04 font figure de référence pour les critères diagnostiques de lymphohistiocytose. Il est basé sur l'existence d'un diagnostic moléculaire compatible avec une lymphohistiocytose primitive ou sur l'existence d'au moins cinq critères cliniques et biologiques compatibles. Ainsi, le diagnostic de lymphohistiocytose secondaire repose uniquement sur un faisceau d'arguments. Par ailleurs, ces critères ne sont pas nécessairement tous présents, ni initialement, ni au cours de l'évolution de la maladie. En effet, l'absence d'hémophagocytes (phagocytose par les macrophages/histiocytes des érythrocytes, leucocytes, plaquettes et leurs progéniteurs) n'est pas rédhibitoire mais sa recherche doit être répétée au cours de l'évolution des symptômes, y compris par des ponctions médullaires multiples ou biopsies d'organes. L'existence dans le LCS d'une pléiocytose de cellules mononuclées ou hyperprotéïnorrhachie est également un argument diagnostique supplémentaire fort, tout comme des signes histologiques d'hépatite chronique. La présence de signes cliniques neurologiques encéphalitiques ou méningés, d'adénopathies, d'ictère, d'œdème, d'éruption cutanée, de cytolyse hépatique, d'hyperprotidémie, d'hyponatrémie, d'augmentation du VLDL et de diminution du HDL vont également en faveur, sans être pour autant des critères diagnostiques.

Critères diagnostiques de lymphohistiocytose hémophagocytaire HLH-04 [14] :

Le diagnostic peut être établi sur la présence du critère 1 ou 2.

1. Diagnostic moléculaire compatible avec le diagnostic de lymphohistiocytose familiale
2. Présence de cinq critères parmi les suivants :
 - a. Fièvre

- b. Splénomégalie
- c. Cytopénies affectant au moins 2 des 3 lignées dans le sang périphérique
 - i. Hb <9 g/dL (chez le nouveau-né de moins d'1 mois <10 g/dL)
 - ii. Plaquettes <100 G/L
 - iii. Polynucléaires neutrophiles <1G/L
- d. Hypertriglycémie >3 mmol/L (> 265 mg/dL) ou fibrinogène <1.5 g/L
- e. Hémophagocytose médullaire ou splénique ou dans les ganglions lymphatiques
- f. Activité des cellules NK diminuée ou nulle
- g. Ferritine > 500µg/L
- h. Récepteur solubles à l'Interleukine-2 (soit CD25 soluble) > 2400 U/mL

D'autres méthodes diagnostiques ont été proposées chez l'adulte. La méthode DELPHI a soumis 26 critères à 24 experts de 13 pays afin d'établir un consensus. Ainsi, 7 critères ont été reconnus comme importants dans l'établissement du diagnostic (fièvre, organomégalie, mono/bi ou pancytopenie, ferritinémie élevée, LDH élevées, hémophagocytes, maladies sous-jacentes prédisposant aux lymphohistiocytoses) et 4 n'ont pas fait consensus (cytolyse hépatique, hypertriglycémie, hypofibrinogénémie, ferritine glycosylée basse)[15]. Le HScore qui en résulte a été basé sur un algorithme pondérant 12 de ces variables à partir d'une cohorte de 312 patients[16].

Cependant, ces critères peuvent être mis en défaut au début des symptômes, notamment lors de la survenue de signes isolés, notamment neurologiques, précédant toute autre activité de la maladie et aboutissant à un diagnostic a posteriori, moléculaire pour les formes familiales, voire sur l'adéquation clinico-biologique ultérieure aux critères HLH-04 pour les formes secondaires[17, 18].

Par ailleurs la recherche de lymphocytes T activés dans le sang (HLA DR+ et HLA DR ++) par cytométrie de flux n'est pas incluse dans ces critères diagnostiques mais reste

employée par les centres experts[19]. Un taux de lymphocytes T activés important avec d'autres signes peut ainsi orienter le diagnostic.

3. Atteinte du SNC

S'il est admis que l'infiltration méningo-encéphalique de lymphocytes activés et macrophages caractérise l'atteinte du SNC dans les syndromes hémophagocytaires, il n'existe pas de critères diagnostiques consensuels. La plupart des experts des lymphohistiocytoses s'accordent cependant à considérer une atteinte du SNC dès lors qu'un symptôme neurologique ou une anomalie du liquide cérébro-spinal (LCS) ou une anomalie de signal à l'IRM cérébrale est retrouvé[20].

L'atteinte du SNC dans les lymphohistiocytoses peut précéder toute autre atteinte systémique, voire être isolée, complexifiant l'orientation diagnostique et donc thérapeutique [17, 18].

A notre connaissance, toutes les études pédiatriques portant sur les lymphohistiocytoses concernent des populations de lymphohistiocytoses familiales ou un mélange de formes familiales et acquises. Par conséquent, il n'existe pas actuellement de données précises concernant l'atteinte neurologique des seules formes dites « secondaires ».

1) Prévalence

La prévalence de l'atteinte neurologique centrale des lymphohistiocytoses varie selon les cohortes : 56 % pour une cohorte serbe de 30 enfants[21], 47% de 92 enfants dans une cohorte chinoise [18], 73% de 34 enfants dans une cohorte française de l'hôpital Necker-Enfants Malades[19] et 37% dans la cohorte internationale HLH-94 comprenant 193 enfants[17]. L'atteinte du SNC au début ou durant l'évolution de la maladie est donc

d'environ 2/3 selon les cohortes les plus larges[22].

Table 1. Summary of articles (of over 20 children) with data on neurological findings and symptoms, neuroradiology findings, and CSF analyses

Reference	Study type	Cohort n (ages)	Neurological symptoms/ findings	Pathological neuroradiology	Pathological CSF *
Arico et al. [20]	Retrospective multicenter	122 (0 month–6 years)	No data	No data	55/94 (58%)
Haddad et al. [9]	Retrospective single center	34 (1 month–4 years)	25/34 (73%)	10/17 (59%)	29/34 (85%)
Trottestam et al. [7]	Prospective treatment study: HLH-94	249	80/245 (33%)	107/203 (53%)	43/135 (32%)
Hirst et al. [21]	Retrospective single center	23 (3 days–9 years)	7/23 (30%)	No data	No data
Yang et al. [10]	Prospective single center	92 (2 months–16 years)	12/92 (13%)	36/92 (39%)	15/92 (16%)
Kim et al. [19]	Retrospective single center	50 (10 day–17 years)	19/50 (38%)	12/21 (57%)	13/23 (57%)
Jovanovic et al. [11••]	Retrospective single center	30 (1 month–16 years)	14/30 (46%)	4/9 (44%)	17/30 (56%)
Horne et al. [16]	Prospective treatment study: HLH-94	193 (12 days–14 years)	72/193 (37%)	35/115 (30%)	101/193 (52%)
Henter et al. [4••]	Retrospective multicenter	23 (1month–6years)	15/23 (65%)	No data	19/21 (90%)
Deiva et al. [8]	Retrospective single center	46 (0 month–15 years)	29/46 (63%)	31/46 (67%)	23/46 (50%)
Rachmandran et al. [6]	Retrospective single center	43 (50 day–14 years)	12/43 (36%)	No data	4/12 (33%)
Koh et al. [22]	Retrospective multicenter	251 (0 year–18 years)	41/233 (18%)	38/106 (36%)	26/77 (34%)
Dao et al. [23•]	Prospective, single center	89 (2 months–14 years)	Not specified	9/15 (60%)	74/81 (91%)

Tableau 1: Fréquence des types d'atteinte neurologique dans les cohortes de plus de 20 enfants atteints de lymphohistiocytose publiées dans la littérature (d'après Horne, et al.)[20]

Toutes ces études englobent l'ensemble des lymphohistiocytoses ou se focalisent sur les formes génétiquement déterminées, car plus consensuelles au diagnostic, et dont la lourde thérapeutique implique un suivi rapproché des patients permettant de recueillir plus aisément les données épidémiologiques. Par conséquent, la prévalence de l'atteinte du SNC dans les lymphohistiocytoses secondaires de l'enfant est inconnue à ce jour. Chez l'adulte, une cohorte américaine de 10 patients présentant une forme acquise de lymphohistiocytose retrouvait une atteinte du SNC dans 70% des cas[23].

2) Histologie

Une étude nécropsique portant sur 23 enfants atteints de lymphohistiocytose primitive a mis en évidence un spectre lésionnel tissulaire[24]. L'aspect du parenchyme cérébral est macroscopiquement normal ou oedémateux mais on distingue 3 stades microscopiques. Le stade 1 correspond à une infiltration leptoméningée à prédominance macrophagique mais parfois, à part égale, lymphocytaire. Le stade 2 comprend un infiltrat périvasculaire associé à une infiltration méningée plus importante englobant parfois les couches cérébrales corticales

superficielles. Le stade 3 correspond à une atteinte sévère avec infiltration diffuse du parenchyme cérébral, gliose astrocytaire et plages multifocales de nécrose prédominant au niveau de la substance blanche avec parfois atteinte corticale contigüe. Des macrophages/cellules microgliales spumeux étaient parfois retrouvés, signant une phagocytose de débris myéliniques. A ce stade de sévérité, des calcifications étaient parfois observées. Des hémophagocytes étaient retrouvés aux trois stades, principalement au niveau méningé, en quantité corrélée à la sévérité de l'atteinte histologique. Concernant la topographie des lésions, le cerveau et le cervelet étaient principalement atteints, avec parfois un infiltrat des plexus choroïdes. Le tronc cérébral était le plus souvent épargné.

En revanche, aucune corrélation n'a été retrouvée entre la sévérité des lésions histologiques du SNC et l'atteinte tissulaire d'autres d'organes.

L'infiltration du parenchyme cérébral par des cellules microgliales/macrophages activés a également été décrite dans plusieurs cas rapportés[25-27].

3) Symptômes neurologiques

Les symptômes neurologiques peuvent être inauguraux ou survenir tout au long de l'histoire de la maladie. Leur sévérité est variable. 33-83% des enfants présentent des crises d'épilepsie. Les troubles de la vigilance allant de l'irritabilité jusqu'au coma sont retrouvés chez 31-47% des enfants. Un syndrome méningé est observé dans 33% des cas. Enfin, les signes neurologiques focaux ne concernent que 10-20% des patients (ataxie, paralysie des nerfs crâniens, syndrome pyramidal) [17-21, 28].

Une microcéphalie a été observée dans une cohorte de lymphohistiocytoses primitives chez 15% des enfants[28].

Des anomalies du développement psychomoteur antérieures au diagnostic ont également été rapportées[17].

Seules les cohortes adultes se focalisent sur les formes secondaires. La série de Cai, et al., [29] comprenant 29 patients adultes avec lymphohistiocytose secondaire et atteinte du SNC retrouvait 34% de troubles de la vigilance, 21% d'atteinte des nerfs crâniens, 21% de céphalées, 17 % de déficit moteur focal, 17% de trouble du comportement, seulement 2 cas de syndrome méningé et 1 cas de troubles mnésiques.

4) Liquide cérébro-spinal

Des anomalies des variables standards recherchées dans le LCS, à savoir cellularité et quantité de protéines, sont retrouvées dans 16-76% des enfants présentant une lymphohistiocytose[17-19, 21, 24, 28].

Une hypercellularité est observée chez 10-47% et une hyperprotéinorrhachie, chez 11-41% des patients[17-19, 21, 24, 28].

Une protéinorrhachie très élevée (>2.5 g/L) a été associée à une atteinte histologique cérébrale sévère[24] mais sa valeur pronostique n'est pas connue[30]. De même, une symptomatologie neurologique sévère peut se manifester en dépit d'une hyperprotéinorrhachie légère à modérée[24]. La présence d'hémophagocytes dans le LCS est moins fréquente (32% des patients)[22] que dans les méninges et parenchyme cérébral (91% des patients ayant eu une analyse histologique post-mortem)[24].

5) IRM

En neuroimagerie, les anomalies observées à l'IRM sont corrélés à la sévérité clinique neurologique et anatomopathologique du SNC[19].

La plupart des cohortes ou cas rapportés concernent des enfants présentant des lymphohistiocytoses génétiques ou un mélange de patients avec lymphohistiocytoses

génétiques et acquises ne permettant pas de distinguer d'éventuelles particularités sémiologiques.

Deiva et al. ont décrit les caractéristiques radiologiques d'une cohorte de 46 enfants atteints de lymphohistiocytose primitive en les comparant à une cohorte d'enfant atteints d'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)[28]. 63% d'entre eux avaient une atteinte neurologique et 33% (n=15) des lésions radiologiques. Ils concluent que, contrairement à l'ADEM, les anomalies IRM de lymphohistiocytose primitive sont plus fréquemment symétriques (53% des cas), périventriculaires (80%), diffuses (73%), larges (67%). L'atteinte du tronc cérébral et des noyaux gris centraux est significativement moins fréquente que pour l'ADEM et les lésions sont moins fréquemment en hyposignal T1. Dans d'autres cohortes, les anomalies IRM observables comprenaient l'atrophie, des lésions parenchymateuses en hyper ou hyposignal T2, des calcifications, des lésions nodulaires, parfois avec rehaussement annulaire par le produit de contraste ainsi que des hématomes sous-duraux et hémorragies focales vraisemblablement secondaires à l'infiltrat vasculaire.

Les lésions étaient distribuées entre cerveau et cervelet essentiellement, avec une topographie prédominant à la jonction cortico-sous-corticale[31].

Bien qu'une atteinte diffuse du parenchyme cérébral soit fréquente, des lésions isolées ont été décrites[32, 33].

L'atteinte médullaire a été rarement rapportée. Dans la série de Rego et al., un patient de 6 mois et un de 14 ans, atteints tous deux de FHL type 3, avaient respectivement à l'IRM des lésions médullaires focales et une atteinte de l'émergence des racines des nerfs spinaux [34].

4. Thérapeutique

Les recommandations HLH-94 et plus récemment HLH-04, dont l'essai thérapeutique principal est actuellement en phase 3 (ClinicalTrials : NCT00426101), se basent sur

l'atteinte systémique des lymphohistiocytoses respectant les critères diagnostiques HLH-04. Le traitement initial associe dexaméthasone, étoposide durant 8 semaines. Le traitement intrathécal par méthotrexate et, adjonction de dexaméthasone depuis les recommandations 2004, est recommandé de façon hebdomadaire en cas d'atteinte du SNC et ce, jusqu'à une semaine après la disparition des symptômes neurologiques cliniques et biologiques.

En cas d'échec, les traitements de sauvetage, plus agressifs, comportent Sérum Anti-Lymphocytaire (SAL) et autres traitements utilisés dans des cas rapportés (daclizumab, infliximab, vincristine, anakinra...). Depuis 2006, l'Alemtuzumab, un anticorps monoclonal anti-CD52, a été utilisé avec succès dans les lymphohistiocytoses réfractaires mais est à utiliser avec précaution en raison de sa capacité immunosuppressive T profonde, entraînant des risques de réactivations virales, notamment CMV et adénovirus, importants [6].

Les patients présentant une lymphohistiocytose primitive ou échec de thérapie de sauvetage, ou atteinte persistante du SNC, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est préconisée [14].

De façon intéressante, dans les lymphohistiocytoses secondaires liées à l'EBV, le virus ne se réplique pas exclusivement dans les lymphocytes B mais infecte en quantité égale voir majoritairement les lymphocytes T[11]. Cet aspect est essentiel dans l'approche thérapeutique car le seul traitement anti-CD20, le Rituximab, pourrait ne pas permettre une éradication virale et donc échouerait à entraver la boucle auto-entretenu de l'activation macrophagique. L'usage adjoint de l'Etoposide, un inhibiteur de la topoisomérase II, est donc recommandé[35]. Sa capacité à inhiber la prolifération des lymphocytes T activés et donc inhiber la sécrétion cytokinique qui y est associée, en préservant lymphocytes T naifs et mémoires, en fait un traitement de choix[36].

Un score diagnostique permettant de discriminer SAM versus lymphohistiocytose primitive, basé sur des paramètres démographiques (âge), cliniques (splénomégalie) et

biologiques (neutropénie, anémie, thrombopénie) a été récemment développé dans l'optique d'orienter plus rapidement l'approche thérapeutique[8]. En effet, le traitement de lymphohistiocytose primitive suit les recommandations HLH-04, à savoir corticoïdes, ciclosporine et Etoposide. Or si le SAM requiert également ciclosporine et corticothérapie, les posologies de corticothérapie nécessaire sont plus élevées et tendent à être associées à un anti-IL-1 (Anakinra) ou anti-IL-6 (Tocilizumab)[37].

Par ailleurs, l'allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques n'est pratiquement jamais un choix thérapeutique envisagé, du fait de sa lourdeur thérapeutique et du risque létal de ses conséquences, contrairement aux lymphohistiocytoses primitives pour lesquelles elle constitue la seule option curative [5].

Objectifs

Cette étude a pour objectif de décrire les signes cliniques neurologiques et radiologiques des enfants présentant une lymphohistiocytose secondaire avec atteinte du SNC.

L'objectif secondaire est d'identifier des caractéristiques IRM des lymphohistiocytoses secondaires afin de proposer des critères diagnostiques radiologiques de lymphohistiocytose isolée du SNC.

Méthodes

Les dossiers de patients ayant été reçus en consultation neuropédiatrique et vus entre 1999 et 2017 ont été recrutés de façon rétrospective au centre national de référence des maladies neuro-inflammatoires de l'enfant au CHU Kremlin-Bicêtre. Les neufs centres de compétences français ont également été sollicités afin de recruter des patients n'ayant pas été adressés au centre de référence et correspondant aux critères d'inclusion suivants :

- Age inférieur à 18 ans
- Lymphohistiocytose systémique avec atteinte neurologique clinique ou anomalie du LCS ou à l'IRM cérébrale ou médullaire.

OU:

- Atteinte neurologique isolée du SNC avec suspicion de lymphohistiocytose acquise.

Les critères d'exclusion étaient :

- Lymphohistiocytose génétiquement documentée
- Antécédent familial de lymphohistiocytose primitive

Les éléments recueillis étaient :

Au niveau clinique : sexe, âge de survenue des premiers signes systémiques en rapport avec l'étiologie, âge de survenue des premiers signes neurologique, symptômes, thérapeutiques, séquelles neurologiques, évaluation du développement psychomoteur et neuropsychologique si disponible.

Au niveau biologique : critères biologiques de lymphohistiocytose basés sur les critères HLH-04 quand disponibles, le taux de lymphocytes T activés, les PCR virales positives, analyse histologique de biopsies.

Au niveau radiologique : IRM cérébrales (voire médullaires) successives réalisées le plus précocement possible, au maximum dans les 6 mois suivant l'apparition des symptômes neurologiques.

Les IRM ont toutes été analysées séparément par au moins un radiologue ou staff de neuroradiologie et par deux neuropédiatres dont au moins un expert en pathologies neuro-inflammatoires du centre national de référence des maladies neuro-inflammatoires de l'enfant.

Résultats :

10 patients ont été inclus dont 9 au CHU Kremlin-Bicêtre et 1 au CHU d'Angers. Six patients étaient de sexe masculin (60%).

L'âge médian de début des symptômes en lien avec l'étiologie était de 3 ans 3 mois [10-176 mois]. L'âge médian de début des symptômes neurologiques était de 3 ans 11 mois [10-176 mois].

Concernant les étiologies de lymphohistiocytose acquise, les primo-infections EBV prédominaient et concernaient 7 patients (70%). Chez le patient n°1, la primo-infection EBV coexistait avec un déficit immunitaire congénital complexe combinant une lymphopénie NKT et une hypogammaglobulinémie. Le patient n°6 présentait également un déficit immunitaire.

Les symptômes des 3 autres patients (30%) suggéraient un diagnostic d'AJI.

Chez la majorité des patients (80%), les symptômes neurologiques étaient inauguraux ou sont survenus dans le mois suivant l'apparition des signes extra-neurologiques de primo-infection EBV ou poussée d'AJI.

Le patient n°5 a déclaré un SAM lors d'une poussée d'AJI puis les symptômes neurologiques se sont déclarés 2 mois plus tard. L'atteinte neurologique est survenue également dans les deux mois suivants une poussée d'AJI chez le patient n°10.

1. Signes cliniques neurologiques

A notre connaissance, il n'existe pas de données dans la littérature sur la prévalence des signes cliniques neurologiques dans les lymphohistiocytoses secondaires de l'enfant. En effet les grandes séries de cas englobent indifféremment des enfants présentant des formes primitives et secondaires ou se focalisent sur les cas génétiquement documentés.

Les signes cliniques neurologiques initiaux (tableau 1) comprenaient un syndrome méningé pour 5 cas (50%), un syndrome pyramidal chez 4 enfants (40%) dont 3 avec tétraplégie, 2 faisant suite respectivement à une hémiparésie et une paraplégie initiale, des crises comitiales chez 3 enfants (30%), toutes focales à début moteur, à bascule chez le patient n°2 et évoluant en état de mal focal, un syndrome cérébelleux chez 3 patients (30%). Trois enfants (30%) présentaient des troubles de la vigilance apparus lors de phase d'aggravation rapide des symptômes neurologiques et avaient tous une attente motrice sévère ou présentaient des états de mal épileptiques. L'atteinte centrale des nerfs crâniens concernait 2 patients (20%). Des céphalées peu spécifiques étaient également présentes chez 2 patients (20%). Les anomalies du développement psychomoteur, en contexte de développement précédemment corrélé à l'âge, étaient retrouvées chez 1 patient de façon isolée (patient n°4). Le patient n°6 présentait une anomalie du développement préexistante, aussi celle-ci n'a pas été consignée. La patiente n°7 avait développé une dysautonomie. Au niveau psychiatrique, seules des hallucinations visuelles étaient rapportées chez le patient n°5.

Aucun patient ne présentait de microcéphalie. Seul le patient n°2 avait un périmètre crânien (PC) entre la moyenne et -1DS précédant l'atteinte neurologique puis s'est infléchi pour atteindre -1.75 DS.

2. Atteinte systémique

Les symptômes cliniques du tableau 2 ont été pris en compte s'ils survenaient dans les deux mois précédents ou suivant les premiers signes neurologiques. La fièvre était présente chez 6 patients (60%). Une splénomégalie était retrouvée chez 3 enfants (30%) dont 2 en contexte de primo-infection EBV avaient une réplication virale sanguine active. Le patient n°2 présentait des adénopathies associées à une hépatosplénomégalie en contexte de primo-infection EBV.

3. Biologie

(Tableaux 2 et 3)

Concernant la numération de la formule sanguine, 3 enfants (30%) avaient une bicytopenie, et 2 (20%) une cytopénie simple.

Concernant les marqueurs d'inflammation, la ferritinémie était élevée ($>400\mu\text{g/L}$) chez seulement 2 patients, dont très élevée chez le patient n°3 atteint d'AJI (les patients n°3 et 10 suspects également de maladie d'AJI avaient une ferritinémie normale) et la CRP, marqueur aigu, était élevée chez 6 patients (3 données manquantes), supérieure à 200 mg/L chez 2 patients avec AJI. Une hyponatrémie en rapport avec un SIADH était retrouvée chez 2 patients (20%).

Des hémophagocytes médullaires étaient retrouvés chez 2 patients (20%) tandis que des macrophages activés sans image d'hémophagocytose étaient visualisés sur le myélogramme du patient n°2. Des hémophagocytes étaient retrouvés dans le LCS du patient n°10.

Concernant le LCS, une pléiocytose (>10 éléments/mL) étaient retrouvée chez 5 patients (50%). La valeur exacte manquait pour les patients n°9 et 10. Cette hypercellularité était concomitante d'une hyperprotéinorrhachie. Le patient n°5 présentait une protéinorrhachie

légèrement au-dessus du seuil de 0.4 g/L. Les patients n°3,6 et 7 avaient à la fois un syndrome méningé et une méningite biologique.

La patiente n° 8 avait une PCR virale EBV positive dans le LCS avec un syndrome méningé mais pas d'anomalie de la cellularité ou de la protéinorrachie.

Cinq patients sur les 7 (1 donnée manquante) présentant une infection virale à EBV avaient une réplication virale active dans le LCS.

La recherche de lymphocytes T activés (HLA DR+) dans le sang était positive chez les 4 patients chez qui avait été effectué un immunophénotypage avec une activation lymphocytaire majeure chez 3 d'entre eux.

Par ailleurs, un taux très élevé de lymphocytes T activés dans le LCS (65%) a été retrouvé chez la patiente n°7. Celle-ci a été la seule chez qui un immunophénotypage du LCS a été réalisé à la phase aiguë de la maladie.

4. Histologie

Des biopsies cérébrales en zone lésionnelle ont été réalisées chez 2 patients. Chez le patient n°1, il existait un œdème tissulaire, associé à une infiltration lymphocytaire très importante à prédominance T sous-piale avec atteinte corticale. Cependant, l'atteinte périvasculaire était absente. Il n'était pas retrouvé non plus de nécrose. La PCR EBV tissulaire à 270 000 copies/mL témoignait d'une très forte réplication virale.

En revanche, chez le patient n°9, la biopsie du pédoncule cérébelleux moyen retrouvait des zones de nécrose de la substance blanche avec une infiltration macrophagique intense sans infiltrat lymphocytaire.

5. IRM

Seule L'IRM cérébrale du patient n°4, qui présentait une hypotonie axiale et une anomalie du développement global, était normale.

La substance blanche était atteinte chez 6 patients (60%) avec des lésions localisées dans plusieurs lobes, avec une distribution sous-corticale chez tous les patients et une localisation périventriculaire prédominante (5 patients). Les lésions de la substance blanche étaient bilatérales chez 5 patients sur 6 (83%) et symétriques dans 3 cas.

Cinq patients avaient une atteinte corticale (50%), incluant les 3 patients ayant développé une comitialité. Les lésions corticales étaient unilobaires chez 3 patients (30%).

L'atteinte des noyaux gris centraux, retrouvée chez 3 patients, était unilatérale et concernait les thalami.

Les lésions corticales étaient bilatérales dans 3 cas sur 5 et symétriques chez seulement 1 patiente.

En sous-tentoriel, les lésions cérébelleuses étaient plus fréquentes (4 patients) tandis qu'1 seule patiente, qui présentait des troubles de la vigilance et une dysautonomie, avait une atteinte du tronc cérébral.

Seule la patiente n°7, dont le tableau clinique initial était celui d'une paraparésie, présentait une atteinte médullaire avec hypersignal T2 panmédullaire, régressant plus rapidement sur les IRM successives par rapport aux lésions encéphaliques.

Toutes les lésions de la substance blanche et grise étaient visibles en hypersignal T2 ou FLAIR et étaient visualisées en hyposignal en pondération T1 chez la majorité des patients (5 sur 6). En revanche, les lésions étaient le siège d'un rehaussement au gadolinium chez seulement 3 patients dont 1, chez la patient n°10, avec seulement une prise de contraste

unique sus-tentorielle parmi de multiples lésions et disparaissant un mois plus tard. La prise de contraste concernait des lésions nodulaires ou à limites nettes avec un rehaussement en anneau chez seulement 1 patient.

En séquence de Diffusion, un hypersignal lésionnel ou périlésionnel était retrouvé chez 4 patients sans anomalie FLAIR ou T2 chez 2 patients. En effet, chez le patient n°5, une atteinte cortico-sous-corticale temporo-insulaire et pariéto-occipitale gauche avec restriction ADC ne se traduisait pas par un hyper FLAIR sur les IRM successives. L'IRM ayant été réalisée après états de mal épileptiques, ces lésions avaient été attribuées à un probable œdème post-ictal. Chez le patient n°1, un hypersignal en Diffusion, mal limité, était visible en zone péri-nodulaire et disparaissait sur les IRM ultérieures, compatible avec un œdème périlésionnel.

Au niveau morphologique les lésions étaient à limites nettes (5 patients) ou floues et étendues (4 patients) voire coexistaient chez le patient n°10. Elles revêtaient un aspect nodulaire chez 3 patients.

Une atrophie hippocampique et occipitale, en contexte de sclérose mésiale, était observée deux mois après la première IRM chez le patient n°2. Le patient n°5 présentait quant à lui une atrophie sous-corticale et cérébelleuse un mois après la première IRM.

Parmi les IRM des patients, aucune nécrose focale corticale ou sous-corticale n'était mise en évidence.

6. EEG

Un EEG a été réalisé chez les trois patients ayant présenté une comitialité. Tous présentaient des crises focales.

Le patient n°2 a présenté une crise convulsive motrice à début focal hémicorporel gauche à presque un mois des premiers signes systémiques de lymphohistiocytose. Près de trois

semaines se sont écoulées avant qu'il ne présente un état de mal épileptique à début focal moteur droit suivi par quatre nouveaux états de mal à bascule en moins de deux mois. Les EEG intercritiques retrouvaient deux foyers épileptogènes indépendants occipitaux bilatéraux compatibles avec les lésions corticales occipitales visibles seulement à la troisième IRM. Cependant, dès le deuxième état de mal épileptique, une sclérose mésiale temporale droite puis bilatérale était visible. Le tableau clinique a évolué vers un polyhandicap avec épilepsie et tétraplégie.

Le patient n°5 a été traité initialement pour un SAM systémique compliquant une AJI. Deux mois plus tard, il présente une crise d'épilepsie focale prolongée avec version oculaire et bruxisme suivie par deux nouveaux épisodes le lendemain. L'EEG post-critique retrouvait des pointes multifocales associées à des ondes lentes. Les crises n'ont pas récidivé.

Le patient n°6 a présenté des crises d'épilepsie focales motrices inaugurales. Les EEG n'ont pas pu être recueillis (données manquantes).

7. Prise en charge thérapeutique et évolution

L'évolution clinique neurologique a été favorable dans la majorité des cas. La récupération neurologique était complète chez 6 enfants et 3 ont vu leurs symptômes s'améliorer avec séquelles neurodéveloppementales globales pour les patients n°4 et 8 et paralysie faciale centrale gauche pour la patiente n°10.

Seul le patient n°2 n'a pas récupéré avec persistance d'une encéphalopathie épileptique avec polyhandicap.

Aucun décès n'est à déplorer.

En dépit de la récupération clinique, des lésions étaient visibles sur les IRM de suivi chez 6 patients.

Le patient n°1 a vu son atteinte neurologique clinique totalement disparaître. Il a en revanche présenté une infection chronique active à EBV avec défaillance hépatique et rénale ultérieures ayant nécessité un traitement par allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques sept ans plus tard.

Deux patients (patients n°3 et 4) ont reçu une simple corticothérapie avec normalisation de l'atteinte neurologique, pour l'un, et amélioration de l'hypotonie mais persistance d'une anomalie du développement psychomoteur, pour l'autre. De légères séquelles persistaient sur les IRM de suivi pour le patient n°3, cependant sans traduction clinique.

Cinq patients ont reçu un traitement intrathécal par méthotrexate, associé une corticothérapie et/ou immunosuppresseurs.

Le patient n°2 a reçu un traitement immunosuppresseur par ciclosporine puis devant l'apparition de signes neurologique par Rituximab, sérum anti-lymphocytaire et méthotrexate intrathécal.

La patiente n°7 a reçu de façon simultanée une séquence de traitement d'ADEM (corticothérapie, plasmaphérèse, IgG polyvalentes) et de lymphohistiocytose EBV-induite (Rituximab, méthotrexate intrathécal) devant l'incertitude diagnostique initiale et la sévérité du tableau clinique neurologique nécessitant une prise en charge en réanimation pédiatrique. Devant l'absence d'amélioration, un traitement immunosuppresseur par Alemtuzumab a été introduit, permettant une récupération rapide. La patiente a rapidement retrouvé ses fonctions motrices antérieures. La dyssynergie vésicosphinctérienne s'est amendée au bout de 18 mois. Les évaluations neuropsychologiques à 3 mois du début des symptômes ne retrouvait pas de déficit hormis un défaut de vitesse de traitement, corrigé par la suite. Il persistait néanmoins

des troubles anxieux. Des lésions séquellaires persistaient aux IRM de suivi sans nouvelle atteinte.

Chez les trois patients atteints d'AJI, un seul a reçu un traitement associant corticoïdes, immunosuppresseurs (méthotrexate puis relais par ciclosporine A) et anti-interleukine. Cependant, le SAM systémique précédait l'atteinte neurologique de près d'un mois. Néanmoins, ce traitement n'a pas prévenu l'apparition de signes neurologiques centraux. L'évolution a été favorable après adjonction de bolus de corticoïdes IV associés à des IgG polyvalentes tout en poursuivant le traitement immunosuppresseur oral par ciclosporine.

Le patient n°8 n'a pas reçu de traitement immunomodulateur. En dépit de la primo-infection EBV, le diagnostic de lymphohistiocytose avait été rattaché à un sepsis à *Enterobacter Cloacae*. Devant l'amélioration rapide sur le plan neurologique sous antibiothérapie, aucun autre traitement n'avait été mis en place.

Seul le patient n°3 avait présenté 6 ans auparavant une méningite aseptique au cours d'une poussée d'AJI.

Tableau 1 : Symptômes neurologiques initiaux.

Patient	Sexe	Étiologie	Age premiers signes systémiques en rapport avec étiologie	Age premiers signes neurologiques	Troubles de la vigilance	Céphalées	Crises comitiales	Syndrome méningé	Syndrome pyramidal	Anomalie nerfs crâniens	Syndrome cérébelleux	Anomalie du développement psychomoteur	Dysautonomie	Troubles psychotiques
1	M	Déficit immunitaire complexe, EBV	3a 11m	3a 11m		x ^α			x ^α					
2	M	EBV	11m	12m	x [¥]		x [§]		x [§]					
3	M	AJI	2a 7m	2a 7m	x [¥]			x [¥]	x [¥]					
4	M	EBV	10m	10m								x [§]		
5	M	AJI	2a 11m	4a 7m			x [¥]				x [¥]			x [¥]
6	M	Déficit immunitaire, EBV	4a	4a			x [¥]	x [¥]						
7	F	EBV	14a 8m	14a 8m	x ^α			x [¥]	x [¥]				x ^α	
8	F	EBV	11m	11m				x ^α						
9	F	EBV	6a 10m	6a 10m		x [§]				x [§]	x [§]			
10	F	AJI	3a 7m	3a 9m				x [¥]		x [§]	x [¥]			
Total					3	2	3	5	4	2	3	1	1	1

EBV : Epstein-Barr virus ; AJI : Arthrite juvénile idiopathique

α installation aiguë des symptômes en quelques heures

¥ installation subaiguë en quelques jours

§ installation chronique

Tableau 2 : Signes cliniques et biologiques extra-neurologiques.

Patient	Fièvre	Adénopathies	Splénomégalie	Cytopénies	Triglycérides élevés (> 3mmol/L)	Ferritine (µg/L)	CRP (mg/L)	Cyrolise hépatique	Hypofibrinogénémie (g/L)	Hyponatrémie	Hémophagocytose médullaire osseuse	Lymphocytes T activés	PCR virales (copies/mL)
1				Neutropénie + anémie		N	6					17%	Négatives
2	x	x	x	Non		619	NR	x	x Légère 1.9		Macrophages activés	36% puis 71%	EBV 700
3	x		x	Anémie + thrombopénie		N	200-300			x	x	NR	NA
4	x		x	Anémie	x	N	58		x Légère 1.75			67%	EBV 3000
5	x			Non		10000	258			x		NR	NA
6				thrombopénie	x	N	8				x	NR	NR
7	x			Non		N	<5					32% puis 60%	1000
8				Anémie + thrombopénie		N	145					NR	Négatives
9				Non		N	NR					NR	NR
10	x			Non		N	NR					NR	NA
Total	6	1	3	5	2	2		1	2	2	2	4	3

N : normal ; NR : non renseigné ; NA : non applicable

Tableau 3 : examens biologiques et histologiques du SNC.

Patient	Cellularité LCS (éléments/mL)	Protéinorrachie (g/L)	Lymphocytes activés LCS	Hémophagocytose	PCR virales LCS	Histologie cérébrale
1	0	N			EBV faible 120 copies/mL	Infiltrats lymphocytaires T majoritaire et quelques lymphocytes B. Infiltration corticale sous-piale, pas périvasculaire, pas de nécrose, oedème. PCR EBV tissulaire très fortement positive 270 000 copies/mL
2	7, lymphocytes	N			EBV 500 copies/mL	
3	50 à la première poussée puis 109 (60% PNN)	0.85			NA	
4	1	N			NR	
5	2	0.43			NA	
6	100 (98% lymphocytes)	1.15			positive	
7	174	1.44	65% avec 45% CD4 (80% DR+) et 48% CD8 (90% DR+)		Négative	
8	3	N			positive	
9	>10	Augmentée (valeur NR)			EBV 2985 copies/mL	Nécrose de la substance blanche et infiltration macrophagique majeure
10	>10	Augmentée <1g/L		x	NA	

N : normal ; NR : non renseigné ; NA : non applicable

Tableau 4 : Caractéristiques des lésions des IRM cérébrales et médullaires réalisées dans les 6 premiers mois suivant l'apparition des symptômes neurologiques.

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total	
Nombre d'IRM dans les 6 premiers mois		4	4	2	1	3	1	4	2	3	3		
Distribution des lésions	Multilobaire	x	x	x		x		x			x	6	
	Substance blanche			x		x		x		x	x	6	
		Bilatérale	x		x		x		x			x	5
	Symétrique					x		x			x	3	
	Substance grise		x	x	x			x					5
		Bilatérale	x	x					x				3
Symétrique								x				1	
Localisation	Lobe (substance grise)		P+T+O	T+O	Li		T+P	P		P			
	Sous-corticale		x		x		x	x	x				6
	Périvericulaire						x	x	x			x	5
	Juxtacorticale		x										1
	Corticale		x	x	x			x		x			6
	Corps calleux								x				1
	Noyaux gris centraux			x			x		x				3
	Sous-tentorielle	Tronc cérébral							x				1
		Cervelet	x						x		x	x	4
	Médullaire								x				1
Caractéristiques du signal	HypoT1		x		x		x		x		x	5	
	Réhaussement par Gadolinium	homogène									x	x	2
		En anneau	x										1
Morphologie	Limite nette		x		x					x	x	x	5
	Floue						x	x				x	4
	Etendue							x	x		x	x	4
	Nodulaire		x		x							x	3
Œdème périlésionnel		x										1	
Atrophie			x hippocampique et occipitale			x cérébelleuse et cortico-sous- corticale						2	

F : lobe frontal ; P : lobe pariétal ; T : lobe temporal ; O : lobe occipital ; Li : cortex limbique.

Tableau 5 : Traitement instauré à la phase aiguë et évolution clinique et radiologique.

Patients	Traitement	Récurrences	Evolution neurologique	Evolution clinique globale	Séquelles IRM
1	Ri	Non	Normalisation	Lymphoprolifération EBV avec atteinte hépatique puis rénale, allogreffe CSH 7 ans plus tard	Oui
2	CTC, Ci, SAL et MTXit	Non	Stabilisation	Polyhandicap, tétraplégie, épilepsie	Oui
3	CTC	1	Normalisation		Oui, légère
4	CTC	Non	Amélioration	Anomalie développement psychomoteur global	Non
5	CTC, To, An, MTXpo, Ci, Ig	Non	Normalisation		Oui
6	MTXit, Ri	Non	Normalisation	Anomalie développement psychomoteur global pré-existante	Non
7	CTC, plasm, MTXit, Ri, Al	Non	Normalisation	Troubles anxieux	Oui
8	antibiothérapie	Non	Amélioration	Anomalie développement psychomoteur global	Non
9	CTC, MTX et CTC it, Ci	Non	Normalisation		Non
10	CTC, MTXit	Non	Amélioration	Paralysie faciale centrale gauche	Oui

po : per os ; it : intrathécal ; CTC : corticoïdes ; Ig : immunoglobulines polyvalentes ; plasm :

plasmaphérèse ; Ci : ciclosporine ; MTX : méthotrexate, SAL : sérum anti-lymphocytaire ; Al : Alemtuzumab.

Le patient n°4 n'a reçu qu'une corticothérapie légère orale à 0.75 mg/kg/j durant 5 jours.

Les récurrences ont été définies comme la récurrence ou survenue de nouveaux signes cliniques neurologiques à au moins 6 mois d'intervalle.

DISCUSSION

Cette étude rétrospective rassemble 10 enfants dont le diagnostic de lymphohistiocytose a été reconnu après avis collégial d'expert du CEREDI au CHU Necker-Enfants-Malades et présentant une atteinte du SNC clinique, biologique ou radiologique.

L'âge médian au diagnostic était de 3 ans 11 mois [10 mois-14 ans 8 mois] ce qui est plus élevé que la cohorte lymphohistiocytoses familiales et acquises de 193 enfants de Horne, et al. avec un âge médian de 9 mois [12 jours-14 ans] [17]. Le sexe ratio était de 3:2.

1. Clinique

Les symptômes rapportés dans la littérature de troubles de la vigilance, épilepsie et signes d'encéphalopathie suggèrent une atteinte fréquente du cortex. Cependant, les extrapolations sont rendues difficiles par le polymorphisme des lésions et leur fréquence variant selon les études[6].

Dans notre série, les crises d'épilepsie, retrouvées chez 3 patients, étaient toutes focales. Les larges cohortes rapportées n'effectuaient pas de distinction entre crises focales et généralisées[17, 19, 24].

Cependant, la présence de lésions corticales (6 patients) n'était donc pas systématiquement associée à une épilepsie.

En dépit de la taille réduite de notre échantillon de patients, 4 enfants ont souffert de déficit moteur focal central, ce qui est peu rapporté dans la littérature. En effet la cohorte de Horne, et al. retrouve une hémiparésie chez 1 patient sur les 72 ayant développé des symptômes cliniques[17].

La paraparésie était inaugurale chez la patiente n°7 avec une dégradation motrice vers la tétraplégie, imputable à une atteinte panmédullaire visible à l'IRM. Les patients n°1,2 et 3 présentaient une hémiparésie ou tétraplégie sans lésion médullaire. Tous avaient une atteinte cérébrale corticale à l'IRM. Chez le patient n°2, la tétraplégie est survenue secondairement, succédant à de nombreux états de mal épileptiques, responsable d'une souffrance cérébrale diffuse aboutissant à une encéphalopathie séquellaire.

Les troubles de la vigilance sont tous apparus en phase d'aggravation neurologique rapide, chez des patients présentant une atteinte corticale ou du tronc cérébral (patient n°7). Par ailleurs, ces trois patients présentaient un tableau clinique comportant des signes focaux sévères.

Une anomalie des nerfs crâniens a été retrouvée chez 2 patients ce qui est compatible avec les données de Henter, et al. (26% de 15 enfants)[24].

Un syndrome cérébelleux, majoritairement statique, concernait 3 patients (30%) en adéquation avec les études de Haddad, et al. et Yang, et al (respectivement 19% et 25%)[18, 19]. Néanmoins, 1 patient ne présentait pas de lésion focale du cervelet à l'IRM, mais une atrophie vermiennne visible dès les premiers mois. Par ailleurs, 3 patients avaient une atteinte cérébelleuse radiologique sans retentissement clinique.

La fréquence des syndromes méningés dans les lymphohistiocytoses, 50% dans notre série, suggère une infiltration leucocytaire massive de la BHE. Néanmoins, 1 patient sur les 5 ayant un syndrome méningé n'avait pas de LCS inflammatoire. Il avait néanmoins une répllication virale EBV intrathécale.

Le patient n°1 présente un cas particulier d'infection EBV en contexte de déficit immunitaire primitif. En effet, il a présenté une prolifération T intra-cérébrale liée à l'EBV comme le prouve l'analyse histologique des lésions cérébrales avec une infiltration de lymphocytes T avec répllication EBV. L'infection chronique active à EBV (CAEBV) est un

synonyme du syndrome de lymphoprolifération T liée à l'EBV et forme un continuum avec la lymphohistiocytose liée à l'EBV[38], en partageant cette caractéristique de réplication EBV intra-lymphocytaire T (et non B, tropisme habituel de l'EBV, comme dans le syndrome lymphoprolifératif lié à l'EBV classique)[39]. La différence entre ces deux diagnostics est discutable avec des formes aiguës fulminantes pour la lymphohistiocytose versus des formes chroniques pour la CAEBV. La CAEBV peut elle-même être entrecoupée de plusieurs épisodes de lymphohistiocytose constituant un spectre clinique[38]. Nous avons donc choisi de l'inclure dans cette étude.

2. IRM

Concernant l'imagerie cérébrale, des anomalies étaient retrouvées chez 9 patients de notre série (90%). Les lésions de la substance blanche multilobaires sous-corticales et périventriculaires prédominaient. La majorité des patients avaient également une atteinte corticale.

Les lésions étaient rehaussées au Gadolinium chez 3 patients, mais non la totalité d'entre elles. Par ailleurs, les lésions étaient polymorphes.

Si des lésions multiples sont visualisées dans la large majorité des cas à la phase aiguë, la patiente n°9 avait une lésion unique du pédoncule cérébelleux moyen. Ces atteintes isolées ont déjà été rapportées dans la littérature[32].

L'étude de Deiva, et al. comparant une cohorte de 46 enfants atteints par une lymphohistiocytose primitive à 44 enfants avec ADEM, avait permis de mettre en évidence des arguments radiologiques discriminants pour ces deux diagnostics. En effet, les lésions de lymphohistiocytose primitive étaient significativement plus fréquemment symétriques, périventriculaires, étendues et atteignaient plus rarement les noyaux gris centraux, le tronc

cérébral, peu souvent en hypersignal T1 et rarement de morphologie focale, comparativement aux atteintes de l'ADEM.

En comparant la cohorte de Deiva, et al., comprenant 15 IRM anormales dans le cadre de lymphohistiocytes primitives de l'enfant, avec notre série comportant 9 IRM anormales chez des enfants avec lymphohistiocytoses secondaires, nous souhaitons confronter ces deux entités en termes de sémiologie radiologique.

Le tableau présenté en Annexe 3, tend à montrer une différence dans l'imagerie cérébrale de ces deux cohortes. Les lésions de lymphohistiocytose secondaire semblent moins symétriques, moins souvent périventriculaires et juxtacorticales. Elles étaient cependant moins floues, davantage à contours nets et plus fréquemment en hypoT1.

L'apport diagnostique de l'IRM pour les lymphohistiocytoses avec atteinte du SNC isolée ou non pourrait s'avérer cruciale. En effet, l'existence de signes IRM discriminants permettrait d'entreprendre rapidement des mesures thérapeutiques adaptées afin de prévenir une évolution défavorable. De plus les anomalies IRM peuvent précéder l'atteinte clinique et biologique dans certains cas (5 patients sur 37 avaient des anomalies IRM sans manifestation clinique ni anomalie du LCS dans la série de Horne, et al.)[17].

Dans l'étude de Haddad, et al., les lésions de nécrose avec atrophie cortico-sous-corticale et anomalies de la substance blanche étaient les lésions IRM les plus fréquentes. Deux patients présentaient de multiples lésions focales de petite taille, réhaussées au Gadolinium[19].

3. Limites des critères diagnostiques et formes neurologiques

Le diagnostic de lymphohistiocytose repose sur la présence des critères HLH-04. Ceux-ci retranscrivent la physiopathologie du syndrome hémophagocytaire. Les interleukines pro-

inflammatoires et TNFalpha génèrent la fièvre, la lipoprotéine lipase est inhibée par l'orage cytokinique, se traduisant par une hypertriglycéridémie ; l'augmentation de la sécrétion d'activateur du plasminogène par les macrophages activés entraîne une hyperfibrinolyse et l'hyperferritinémie contribue à inhiber l'hématopoïèse[10]. L'hémophagocytose est facilitée par la diminution de l'expression du CD47, qui prévient la phagocytose en interagissant avec la protéine de régulation du signal alpha (SIRPA)[40] mais ne peut sans doute à elle seule expliquer les cytopénies.

Ainsi, cette cascade inflammatoire peut être retrouvée dans les sepsis sévère, faisant émerger l'hypothèse d'un continuum inflammatoire dont l'activation macrophagique en serait l'extrême résultante[16]. Par conséquent, une manifestation clinico-biologique exhaustive des signes d'activation macrophagique ne se rencontrerait que dans les formes d'activation systémique les plus sévères. En effet, le spectre du syndrome hémophagocytaire oscille entre des formes pauci-symptomatiques, guérissant parfois spontanément, et des formes fulminantes, létales sans prise en charge thérapeutique rapide[10].

Les critères diagnostiques HLH-04, sous-estiment probablement le diagnostic de lymphohistiocytose. Dans la pratique clinique, les praticiens experts n'attendent pas que ces critères soient satisfaits, notamment en cas de pathologie sous-jacente connue pour être associée aux lymphohistiocytoses acquises [41].

En outre, cette sous-estimation diagnostique semble prédominer dans le cadre des formes neurologiques. En effet, les signes neurologiques peuvent précéder tout autre signe systémique, voire être isolés, y compris dans les formes génétiques[32, 42-44].

De fait, Weisfeld-Adams et al. rapportent le cas d'un garçon de 3 ans développant une méningo-encéphalite avec hémiparésie droite et ataxie cérébelleuse, associées à une hépatosplénomégalie et pancytopénie modérée. La ferritinémie était normale puis s'élevait légèrement. Le diagnostic de lymphohistiocytose a été évoqué 50 jours après le début des

symptômes sur l'élévation des récepteurs à l'IL-2 et un défaut de cytotoxicité lymphocytaire. La mise en évidence d'une mutation homozygote du gène Munc 13-4, affirmant le diagnostic de lymphohistiocytose familiale type 3 (FHLH3), a permis d'orienter la thérapeutique vers une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ainsi jusqu'au diagnostic moléculaire, ce patient ne satisfaisait pas les critères HLH-04. Le diagnostic initial d'ADEM avait été remis en cause devant l'échec de la corticothérapie IV à fortes dose et des IgG polyvalentes. Néanmoins, ce retard diagnostique a été responsable de lésions cérébrales irréversibles aboutissant à un polyhandicap récusant chimiothérapie et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, s'achevant par le décès de l'enfant[42].

De surcroît, le cas d'une enfant de 4 ans, rapporté par Moshous, et al., supporte la nécessité d'un faisceau d'arguments non strictement lié aux recommandations HLH-04 afin d'avancer dans le diagnostic. Cette enfant avait initialement présenté des céphalées, vertiges et baisses d'acuité visuelle à l'effort. Une thrombopénie modérée avait été mise en évidence et l'hypothèse d'un purpura thrombopénique immunologique avait fait débiter un traitement par corticoïdes puis IgG polyvalentes sans imagerie cérébrale. Les symptômes neurologiques avaient progressé au bout de 6 mois avec apparition d'un syndrome cérébelleux statique, scotome, hypoacousie. Il n'existait aucun autre signe systémique biologique ou clinique de lymphohistiocytose. Le LCS mettait en évidence une discrète synthèse intrathécale d'immunoglobulines sans hyperproteinorrhachie. L'IRM cérébrale retrouvait de multiples lésions focales bilatérales asymétriques cortico-sous-corticales sus et sous tentorielles, prenant le contraste en anneau avec foyer de nécrose central. L'histologie lésionnelle cérébrale retrouvait une infiltration méningée et des lésions de vascularite médiées par les lymphocytes T. Guidée par les publications récentes de l'époque, la recherche de déficit de cytotoxicité lymphocytaire, retrouvant un déficit en perforine, avait permis aboutir au diagnostic moléculaire de lymphohistiocytose génétique sur mutation PRF1[44].

En outre, la large variété de signes cliniques et biologiques dans les atteintes du SNC des lymphohistiocytoses peut égarer le clinicien. Conformément aux données de notre série, les signes neurologiques peuvent être observés en présence ou l'absence d'anomalie du LCS et les lésions IRM peuvent ne pas être corrélées avec la symptomatologie[14, 17].

De fait, aucun des dix patients de notre étude ne satisfait les critères HLH-04. Un autre score, le HScore a donc été éprouvé[16]. Il en résulte que seul le patient n°2, ayant les séquelles neurologiques les plus sévères, a une probabilité diagnostique de lymphohistiocytose supérieure à 50% selon le HScore (Annexe 1). Cependant ce score ne tient compte ni de la recherche de lymphocytes T activés, ni des biopsies réalisées en zones lésionnelles, ni de la pathologie sous-jacente.

En outre, les patients présentant une AJI et développant une atteinte du SNC associée à des stigmates de SAM ne permettaient pas d'envisager un diagnostic autre. En effet, les seules atteintes du SNC décrites dans les AJI non évocatrices de SAM ont été liées à la toxicité des salicyliques et à des AVC. Les trois patients de notre série pour lesquels le diagnostic d'AJI a été posé, ont présenté une poussée d'AJI typique avec fièvre, polyarthralgies, éruption cutanée, hyperferritinémie dans les deux mois précédant l'atteinte neurologique.

D'autres cas d'atteinte neurologique faisant suite à un SAM, satisfaisant les critères HLH-04, ont été rapportés dans la littérature dans le cadre d'une AJI et étayaient ces assertions[45].

De même, Kwon, et al. ont publié le cas d'un enfant de 4 ans atteint d'AJI, traité par Etanercept, Sulfasalazine, méthotrexate oral. Après 14 mois de traitement par Etanercept, il a présenté un épisode de méningo-encéphalite fébrile avec troubles de la vigilance légers, crises d'épilepsie dites « généralisées », mais avec un foyer epileptogène unique occipital gauche, ainsi que des signes pyramidaux bilatéraux. Il souffrait de polyarthralgies de façon concomitante. Aucun agent infectieux n'avait été mis en évidence et l'enfant a complètement

récupéré sous antibiotiques, antiviraux et bolus de corticoïdes IV en deux jours. L'IRM cérébrale retrouvait des hypersignaux FLAIR focaux étendus à limite floue (sur les images publiées) corticaux bilatéraux multilobaires[46]. L'article fait l'hypothèse d'une méningo-encéphalite infectieuse non documentée sur immunosuppression iatrogène par Etanercept. Néanmoins, le diagnostic de SAM avec atteinte du SNC est davantage plausible dans ce contexte et tout à fait compatible avec les données de notre série.

4. Controverses de l'hémophagocytose

Le faible nombre d'enfants pour lequel une hémophagocytose médullaire a été mise en évidence (2 patients avec hémophagocytose médullaire et 1 patient avec macrophages activés sans hémophagocyte) n'entrave en rien le diagnostic. La présence d'hémophagocytes n'est pas spécifique de la lymphohistiocytose et peut être retrouvée lors de sepsis, transfusions sanguines, chimiothérapies anticancéreuses et, rarement, chirurgies lourdes[47]. Pour autant, la présence d'hémophagocytes et leur abondance n'est pas corrélée à la probabilité diagnostique. En effet, la présence d'hémophagocytose au myélogramme avait une sensibilité de 60% dans une cohorte de 21 enfants satisfaisant les critères HLH-04 [48]. De plus, Ho, et al., ont démontré l'absence de corrélation entre la probabilité diagnostique de HLH basée sur l'opinion d'experts, non strictement liée aux critères HLH-04, et la présence d'hémophagocytes médullaires chez 58 patients adultes. De fait, 58.3 % des patients ayant une probabilité diagnostique forte de lymphohistiocytose avait un taux d'hémophagocytes bas (1-10%)[47].

Dans notre série, une hémophagocytose était retrouvée dans le LCS d'un patient (patient n°10). Cependant, une cyto centrifugation du LCS n'a pas été réalisée chez tous nos patients présentant une méningite. Dans la littérature, une hémophagocytose dans le LCS avait été retrouvée chez 11 enfants sur 25 souffrant de lymphohistiocytose primitive avec atteinte du SNC. Tous avaient une atteinte systémique associée et remplissaient les critères HLH-94[19].

Inversement, une étude portant sur 15 enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique en poussée ne présentant pas de signes biologiques de SAM mettait en évidence la présence d'une activation macrophagique allant jusqu'à l'hémophagocytose chez 8 patients (53%), dont 2 avec franche hémophagocytose, contrairement aux sujets contrôles[49]. L'activation macrophagique est donc une condition pathologique multifactorielle dont la détection est favorisée par certaines étiologies. Cependant, sa spécificité pour les syndromes hémophagocytaires est faible[50]. Ceci est plus intuitif, si l'on considère la présence d'hémophagocytes comme une conséquence d'une hyperinflammation et non comme un facteur causal. Cette hypothèse est supportée par des travaux montrant le rôle anti-inflammatoire des hémophagocytes via leur sécrétion importante d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire[51] et leur profil transcriptomique de macrophage alternatifs M2, aux fonctions régulatrices de l'inflammation[52].

5. Nécessité d'autres marqueurs diagnostiques

Sako, et al. ont comparé des variables biologiques de 26 enfants présentant une lymphohistiocytose liée à l'EBV contre 12 enfants présentant une lymphohistiocytose supposée liée à un agent infectieux autre. L'étude est ancienne mais démontre la présence d'une augmentation significative de lymphocytes T activés (HLA DR+) dans les lymphohistiocytoses liées à l'EBV, avec un seuil de positivité établi à 16% dans le sang. Une étude plus ancienne encore, a mesuré le taux de lymphocytes activés à la phase aiguë d'infection systémique à EBV chez 35 patients, incluant des patients avec lymphohistiocytose et retrouvait 40.9% +/- 1.7 de lymphocytes HLA DR+ versus 15% chez les témoins sains[53].

Cependant la présence de lymphocytes T activés dans le sang n'est pas spécifique de la seule infection EBV car il a été rapporté un taux de lymphocytes T activés supérieur à 30%, majoritairement CD8+, chez une majorité d'enfants atteint de lymphohistiocytose primitive sur déficit en perforine[54].

Dans l'étude de Haddad, et al., la recherche de lymphocytes T activés (HLA-DR+) dans le LCS a été effectuée chez s'avérait positive dans 8 cas sur 20[19].

Le dosage du récepteur soluble de l'IL-2 (sCD25), pourtant inclus dans les critères diagnostiques HLH-04, est peu utilisé et a été exclu des scores diagnostiques récents. Cependant, en dépit de son incapacité à discriminer lymphohistiocytoses primitives/secondaires, sa sensibilité de 93%, spécificité de 100%, d'après les recommandations HLH-04, et sa faculté à décroître de façon inverse à l'efficacité thérapeutique, en font un marqueur d'intérêt[55].

6. Diagnostics différentiels

Dans notre série, concernant les infections à EBV, le diagnostic d'encéphalite ou méningo-encéphalite à EBV chez les patients ayant une réplication virale EBV dans le LCS n'a pas été retenu. Il n'existe pas de critère diagnostique d'encéphalite à EBV et cette entité nosologique reste floue et mal décrite. En revanche, ceci pose clairement le problème du diagnostic pour nos patients qui ne satisfont pas les critères HLH-04. Un faisceau d'argument considérant la présence de signes biologiques évocateurs de lymphohistiocytose et de lésions IRM différentes de celles caractérisant les encéphalites à EBV ne nous permettait pas d'évoquer ce diagnostic.

Les séries de cas d'encéphalites à EBV rapportent également un diagnostic basé sur un faisceau d'argument. La présence d'une réplication virale EBV active dans le LCS n'est pas un argument obligatoire (9 PCR négatives dans une série de 21 cas). La seule présence d'une séroconversion récente ou d'une PCR sanguine positive suffisait au diagnostic, en association avec la clinique neurologique et une atteinte IRM. Il semble donc licite de se poser la question de la nature véritable de l'entité nosologique "encéphalite à EBV".

En effet, la physiopathologie de l'encéphalite à EBV n'est pas élucidée. Les études sont discordantes, avec, contrairement aux autres herpes viridae (HSV et VZV), une absence de réplication virale intraparenchymateuse cérébrale retrouvée dans les cas où une biopsie avait été réalisée[56]. En revanche, dans la série de Doja, et al., un patient avait une PCR sur tissu positive mais avec hybridation in situ (sonde EBER) négative[57]. L'histologie est des lésions cérébrales retrouve un envahissement leptoméningé de cellules mononuclées puis périvasculaire ainsi que parfois une démyélinisation. Cependant, il n'existe pas d'effet cytopathique direct de l'EBV rapporté contrairement aux infections HSV, VZV, CMV [56]. A ce jour, seule une étude in vitro, portant sur des lignées neuronales immortalisées et progéniteurs fœtaux, à montré la possibilité d'une réplication intra-cellulaire de l'EBV dans ces cellules[58]. Le délai d'apparition des symptômes neurologiques après primo-infection EBV était de 1 à 3 semaines dans la série de Doja, et al., compatible avec un mécanisme immunitaire[57].

Dans la plus grande analyse de la littérature, d'Abdul-Kasim, et al., portant sur les encéphalites liées à l'EBV, l'atteinte IRM est très diverse avec un tropisme cérébelleux privilégié, contrairement aux autres séries rapportant une atteinte thalamique prédominante [59]. La localisation des autres lésions est peu spécifique : noyaux gris centraux, hémisphères cérébraux, thalami et mésencéphale avec 31% des cas (n=61) ayant plus d'une région du SNC atteinte. Quatre patients avaient une atteinte exclusive de la substance blanche et 3 patients, une atteinte exclusive de la substance grise[60].

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées : l'agression du SNC peut être liée à une infection directe des neurones ou cellules gliales ; la réplication EBV intra-lymphocytaire B peut transformer leur sécrétion cytokinique et générer des lésions inflammatoires du parenchyme du SNC adjacent ; la lyse des lymphocytes B infectés par EBV par les lymphocytes T CD8 génère des lésions du parenchyme environnant [61]. Ainsi le traitement immunomodulateur pourrait ne pas aggraver voire jouer un rôle bénéfique

dans la diminution des lésions immunitaires du SNC. Cependant, des cas de guérison spontanée ont également été rapportés [62]. Par ailleurs, l'infection EBV peut se compliquer de lymphoprolifération B, voire lymphoprolifération T (CAEBV) comme le patient n°1 de notre série, ou de lymphome du SNC EBV-induit.

Les autres diagnostics différentiels de la lymphohistiocytose du SNC sont nombreux et incluent ADEM, encéphalopathie aiguë nécrosante, SEP, encéphalites auto-immunes, vascularites du SNC, atteintes neurologiques des maladies de système (neuro-lupus, neuro-Behcet, neuro-sarcoïdose...), les interféronopathies, lymphomes, erreurs innées du métabolisme[20, 63].

Si la présence de signes systémiques extra-neurologiques peut faciliter le diagnostic, le challenge diagnostique est colossal pour les lymphohistiocytoses isolées du SNC[10].

Du fait de sa fréquence en pédiatrie et de l'absence de marqueur biologique spécifique, l'ADEM demeure le principal diagnostic différentiel. L' International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG), a défini l'ADEM monophasique comme l'association d'un premier évènement clinique neurologique central multifocal avec une cause inflammatoire présumée, d'une altération de la vigilance ou du comportement non expliquée par la seule fièvre, de l'absence de nouveaux signes cliniques ou IRM apparaissant à 3 mois des signes initiaux, d'une IRM cérébrale anormale à la phase aiguë avec typiquement des lésions de la substance blanche larges, mal limitées[64]. Cependant des formes multiphasiques, définies par deux épisodes distants d'au moins 3 mois, sans récurrence ultérieure, existent également (1.7 à 3.8% des cas) [65]. Un taux élevé et transitoire d'anticorps anti-MOG, moins souvent détectés dans les neuromyérites optiques (NMO) et SEP, va également en faveur d'une ADEM. Si la physiopathologie est mal connue, les modèles murins d'encéphalite auto-immune expérimentale, et d'encéphalomyélite murine induite par le virus de Theiler ont fait évoquer respectivement les hypothèses d'un mimétisme moléculaire entre agent pathogène et

hôte et auto-immunisation périphérique secondaire à un agent infectieux neurotrope qui entraînerait des lésions parenchymateuses et une rupture de la BHE, permettant une immunisation vis-à-vis des antigènes du SNC. Cependant, contrairement à la SEP, caractérisée par une inflammation à bas bruit, une tolérance immunitaire suivrait l'inflammation initiale de l'ADEM[64]. L'évolution est le plus souvent favorable avec une mortalité de 0.2% chez l'enfant et une absence de séquelle dans 57-93% des cas [64]. S'il n'existe pas de thérapeutique validée par essai clinique randomisé, le traitement repose sur les bolus de corticoïdes IV à 30 mg/kg/j durant 3 à 5 jours. Une deuxième ligne de traitement par IgG polyvalentes ou plasmaphérèse est parfois proposée.

En l'absence de marqueur diagnostique sensible et spécifique, le diagnostic différentiel avec les lymphohistiocytoses isolées du SNC peut être très complexe. La cohorte de Deiva, et al., a mis en évidence un aspect IRM différent des enfants atteints de lymphohistiocytose primitive comparativement à l'ADEM avec, chez la première, une prépondérance de lésions symétriques, périventriculaires avec atteinte moins fréquente des noyaux gris centraux [28].

Dans notre série, la patiente n°7 présentait une atteinte du SNC ayant débuté par une panmyélite rapidement suivie par une atteinte du tronc cérébral avec troubles de la vigilance et détresse respiratoire. En dépit d'une primo-infection EBV récente, la PCR EBV dans le sang était faiblement positive et négative dans le LCS. Le diagnostic d'ADEM n'avait pas été retenu après discussion multicentrique pluridisciplinaire (neuropédiatres, immunopédiatres, neuroradiologues) du fait notamment de l'aspect IRM avec lésions symétriques bien limitées, peu évocatrices d'ADEM et l'absence de réponse aux corticoïdes, IgG polyvalentes et plasmaphérèses. Après échec du traitement par Rituximab, l'amélioration clinique a été observée seulement après traitement par Alemtuzumab.

Dans notre série, seuls les patients n°3, 4 et 8 ont bénéficié d'une simple corticothérapie ou de l'absence de traitement immunomodulateur avec une amélioration clinique au décours.

Néanmoins, contrairement aux lymphohistiocytoses primitives, des cas de guérison spontanée ont déjà été rapportés[62].

7. Thérapeutique et pronostic

Les développements des techniques de biologie moléculaire de NGS et l'accessibilité aux méthodes immunologiques croissante a permis d'optimiser grandement le délai diagnostic et de prise en charge des lymphohistiocytoses primitives.

Cependant, il n'existe aucun consensus actuel pour le traitement des formes neurologiques de lymphohistiocytose. Aucun essai thérapeutique, à notre connaissance, n'a été conduit jusqu'à présent.

Horne, et al. ont proposé un protocole thérapeutique basé sur les recommandations HLH-94 et HLH-04 ainsi que sur les séries de cas rapportées (Annexe 4). Ce protocole est basé sur l'administration du traitement de lymphohistiocytose systémique HLH-04 combinant, Etoposide, Ciclosporine A et Dexaméthasone associée à l'injection intrathécale de Méthotrexate et de Dexaméthasone. Le protocole détaillé est disponible sur le site de l'Histiocyte Society (www.histio.org/society/protocols). En cas d'implication de l'EBV dans la survenue de la lymphohistiocytose, un traitement anti-CD20 (Rituximab) est ajouté.

En deuxième ligne, les bolus IV de corticoïdes associés à un anti-CD52 (Alemtuzumab) ou anti-IFNgamma (Ruxolitinib) sont indiqués. Enfin, le traitement de troisième ligne consiste en une greffe de cellules souches hématopoïétique, en cas de cause génétique retrouvée, si l'état neurologique est encore préservé, au vu de la lourdeur et du risque d'un tel traitement, ou des traitements expérimentaux de « sauvetage » en dernier recours[20]. Certaines approches thérapeutiques de sauvetage méritent d'être citées : une hémofiltration sur membrane de polyméthyl méthacrylate (PMMA-CHDF) à visée d'épuration cytokinique a

permis d'obtenir une rémission chez 2 enfants sur 3 présentant une lymphohistiocytose secondaire avec atteinte du SNC[66].

Dans les formes acquises, le traitement étiologique doit être simultané afin de prévenir tout entretien de l'hyperactivation immunitaire par l'agent causal.

L'usage de chimiothérapie intrathécale est controversé du fait des atteintes secondaires du SNC sur le long terme qu'il peut engendrer[67, 68].

D'aucuns soutiennent que l'administration systémique peut suffire à contrôler la maladie, ce qui avait conduit les protocoles HLH-94 et HLH-04 à privilégier le traitement systémique durant deux semaines puis à y adjoindre une chimiothérapie intrathécale en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration neurologique clinique et biologique du LCS. Néanmoins d'autres auteurs suggèrent leur usage en première ligne afin de prévenir la survenue de lésions neurologiques irréversibles [20]. En effet, la cohorte adulte de lymphohistiocytose acquise avec atteinte du SNC de Gratton, et al. rapporte des évolutions plus sévères (3 décès sur 7 patients et deux un cas avec amélioration minimale)[23]. Cet assombrissement du pronostic en présence d'atteinte du SNC a été rapporté dans des cohortes mixtes de lymphohistiocytoses primitives et secondaires de l'enfant. Cependant, dans toutes ces études, les critères HLH-04 avaient été retenus pour l'inclusion des patients. Ainsi, tous présentaient une forme systémique se surajoutant à l'atteinte neurologique soit une lymphohistiocytose avec atteinte globale.

Dans notre série, 5 enfants avaient été traités uniquement par voie systémique, dont 1 sans immunomodulateur, ayant reçu une simple antibiothérapie. Une normalisation complète de l'examen neurologique était observée chez 3 d'entre eux. Des anomalies du LCS étaient retrouvées chez 1 seul d'entre eux, avec pléiocytose et hyperprotéinorrhachie, et 1 autre avait une protéinorrhachie presque normale à 0.43 g/L.

Neuf patients sur les 10 de notre série présentent un pronostic favorable, parfois en dépit de tableau cliniques et radiologiques initiaux péjoratifs, et de la présence de signes encéphalitiques chez 8 d'entre eux. Néanmoins aucun ne présentait de lymphohistiocytose systémique inaugurale suffisamment sévère, sur le plan systémique, pour satisfaire les critères HLH-04.

En revanche les patients n°2 et 7, ayant tous deux présenté les tableaux cliniques les plus sévères avec dégradation neurologique rapide, ont tous deux requis un traitement intrathécal après échec d'un traitement systémique agressif. La patiente n°7 n'a d'ailleurs répondu favorablement qu'à un traitement systémique immunosuppresseur, par Alemtuzumab, proposé en thérapie de deuxième ligne par Horne, et al. (Annexe 4)[20]. Ces résultats sont concordant avec les données de la littérature mettant en évidence un meilleur pronostic des lymphohistiocytoses acquises par rapport aux formes familiales[69].

En sus, une biopsie cérébrale avait été pratiquée en zone lésionnelle chez les patients n°1 et 9 et retrouvait une atteinte de stade 1 et 3 respectivement. Bien que les stades histologiques sévères ont été associés à de plus lourdes séquelles neurologiques[24], le pronostic neurologique de ces deux patients était excellent avec normalisation complète de l'examen physique.

Cette différence de pronostic pourrait faire envisager l'hypothèse d'une activation lymphocytaire chronique à bas bruit dans les formes génétiques tandis que les formes acquises ne se manifesteraient qu'à l'initiation du facteur causal. Par ailleurs, l'absence de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphohistiocytoses primitives finit par aboutir au décès contrairement aux formes acquises[70].

Si la physiopathologie de l'atteinte du SNC est inconnue, la migration des lymphocytes T activés du sang à travers la barrière-hémato-encéphalique (BHE) pourrait jouer un rôle clef comme en témoigne l'infiltration méningée, puis périvasculaire puis parenchymateuse selon

les stades histologiques de gravité [19, 24]. Dans les lymphohistiocytoses primitives, les récurrences ont été associées à une plus grande probabilité de développer une atteinte neurologique. Haddad, et al. rapportent même une atteinte neurologique chez tous les enfants n'ayant pas bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques[19].

Le traitement systémique permettrait une destruction des lymphocytes activés dans le sang circulant entravant ainsi la boucle d'activation macrophagique. En revanche en cas d'activation macrophagique du SNC avancée, l'efficacité thérapeutique serait amoindrie.

En effet dans la série de Haddad, et al., parmi les 20 enfants ayant présenté initialement une méningite, tous ont complètement guéri sur le plan neurologique après chimiothérapie IV et intrathécale. Parmi les 9 patients ayant présenté d'emblée des symptômes encéphalitiques (déficits focaux, crises d'épilepsie, troubles de la vigilance), tous présentant également une méningite, seuls 3 ont pu entrer en rémission après traitements systémiques et méthotrexate intrathécal mais ont souffert de séquelles neurologiques[19].

Par ailleurs, les patients avec méningite initiale isolée avaient uniquement des lésions de la substance blanche à l'IRM tandis que les éléments de nécrose focale et atrophie étaient présents chez les enfants avec association d'anomalie du LCS et signes encéphalitiques d'emblée.

Les résultats de l'étude de Horne, et al. étaient concordants, avec une réponse au traitement et un pronostic défavorables chez les patients présentant à la fois des signes neurologiques focaux et des anomalies du LCS versus signes neurologiques focaux seuls ou versus anomalies du LCS isolées[17].

Ainsi, la sévérité du pronostic et la mauvaise réponse au traitement pourraient concerner les syndromes hémophagocytaires à point de départ systémique dont l'envahissement du SNC est tel, que le stade d'infiltration périvasculaire par les lymphocytes T et macrophages, est dépassé avec initiation d'un processus de destruction neuronale active. Les lésions

parenchymateuses réversibles à l'IRM pourraient être la résultante d'une destruction de la myéline comme observée chez les patients asymptomatiques, par des cytokines telles que le TNFalpha[19] ou par destruction des oligodendrocytes à médiation cellulaire. L'apparition de nécrose serait médiée par un envahissement parenchymateux massif de lymphocyte T et macrophages et le recrutement puis l'activation microgliale, générant une mort neuronale multifactorielle. En effet, l'activation microgliale massive devient neurotoxique via la sécrétion de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), NO et TNFalpha, générant des lésions neuronales, des oligodendrocytes et de la matrice extracellulaire. De plus, un taux élevé d'IFNgamma, qui est sécrété par les lymphocytes T activés, affecte la réparation du tissu neural en inhibant la neurogénèse[71].

Les analyses histologiques du SNC, y compris de patient présentant une atteinte neurologique première, retranscrivent une infiltration méningée et périvasculaire prédominante qualitativement et en fréquence par rapport à l'infiltration parenchymateuse, corroborant l'hypothèse d'une migration lymphocytaire périphérique initiale. Dans l'étude de Henter, et al. portant sur 23 enfants avec lymphohistiocytose primitive et atteinte du SNC, la proportion de lymphocytes/macrophages dans l'infiltrat méningé était variable [24]. Dans les rares cas rapportés de lymphohistiocytose avec atteinte première isolée du SNC et biopsie neurochirurgicale ou nécropsie, l'infiltrat périvasculaire semble essentiellement lymphocytaire CD8+ avec présence intraparenchymateuse de macrophages/cellules microgliales activés [44, 72]. De plus, l'atteinte cérébrale peut précéder, même très précocement, l'atteinte systémique[44].

Ainsi, du fait de la compartimentalisation immunologique relative du SNC par la BHE [73], nous pourrions imaginer, pour les formes isolées du SNC, un rôle préférentiel de l'activation lymphocytaire initiale via des cofacteurs (génétiques, étiologiques, immunologiques....) prédisposant à une activation microgliale intracérébrale prédominante par rapport à l'activation histocytaire dans les tissus extra-neurologiques. Une autre

hypothèse pourrait être une migration intracérébrale privilégiée inaugurale des lymphocytes T activés avec d'emblée des lésions inflammatoires bruyantes sur le plan clinique ou radiologique mais encore contrôlable par traitement systémique voire intrathécal.

Dans les deux configurations d'atteinte inaugurale, neurologique ou extra-neurologique, la progression de l'activation lymphocytaire et macrophagique déborderait ainsi sur le compartiment extra-BHE non initialement atteint.

Considérant ces hypothèses, les traitements inhibant la migration leucocytaire vers le SNC à la phase précoce tels que le Natalizumab, un anticorps monoclonal anti-intégrine, utilisé dans la Sclérose en plaques, pourraient théoriquement s'avérer efficace à la phase précoce dans le cadre de lymphohistiocytose à début systémique bruyant ou au stade de méningite isolée. La présence d'emblée de signes neurologiques focaux orienterait vers l'usage d'immunomodulateurs altérant la réponse lymphocytaire T de façon globale, par exemple, l'Alemtuzumab pourrait constituer une alternative intéressante à un traitement immunosuppresseur intrathécal ou à une chimiothérapie moins spécifique par Etoposide. D'autres alternatives comme le Dacilizumab, un anti-CD25, des anti-TNF alpha comme l'Infliximab et l'Etanercept ont également été rapportés[74-76].

Les anti-IL-1 (Anakinra) et anti-IL-6 (Tocilizumab) sont utilisés fréquemment dans le cadre des SAM en rhumatologie[37].

Conclusion :

Le principal challenge consiste en la reconnaissance précoce des enfants présentant une lymphohistiocytose dans le cas où celle-ci ne satisfait pas les critères diagnostiques historiques HLH-04. L'absence de marqueur diagnostique spécifique nécessite d'évoquer la lymphohistiocytose devant un faisceau d'argument clinique, biologique et radiologique. Bien que même certains diagnostics différentiels, tel que l'ADEM, ne bénéficient pas eux-mêmes de marqueur diagnostique spécifique, voire quand l'entité nosologique est floue et mal définie, comme l'encéphalite à EBV, il convient de répéter et recouper les explorations paracliniques, notamment biologiques dans le sang et le LCS et imagerie. Le dosage des lymphocytes T activés dans le sang et le LCS peut aider au diagnostic. Les biopsies lésionnelles du SNC peuvent également, notamment dans les formes nodulaires, permettre d'écartier une atteinte infectieuse ou tumorale. Les PCR virales, mais surtout la recherche de répllication intracellulaire pour l'EBV (hybridation in situ EBER), doivent alors être réalisées sur les tissus prélevés.

Notre série permet de mettre en évidence des caractéristiques IRM des lymphohistiocytoses secondaires différentes des formes primitives. En effet, si les lésions de lymphohistiocytose secondaire sont aussi souvent bilatérales et multilobaires, elles semblent plus asymétriques, moins souvent périventriculaires et juxtacorticales. Elles semblent cependant davantage bien limitées et plus fréquemment en hyposignal T1. Le rehaussement lésionnel au produit de contraste semble aussi fréquent, tout comme l'atteinte sous-tentorielle.

Par ailleurs, sur le plan clinique, la prévalence des déficits focaux semble plus élevée que dans les cohortes mélangeant formes primitives et secondaires ou que dans les formes secondaires de l'adulte.

Cependant, notre étude est rétrospective, basée sur un faible nombre de patient du fait de la rareté des lymphohistiocytoses secondaires avec atteinte du SNC, bien que les séries publiées de lymphohistiocytoses avec atteintes du SNC comprennent parfois moins de quinze cas. Sa limite principale consiste en la certitude diagnostique. En ce sens, elle rejoint la pratique clinique. En effet, aucun de nos patients ne satisfait les critères diagnostiques HLH-04 historiquement admis. Néanmoins, les revues et cas rapportés publiés ces dernières années témoignent de la tendance des praticiens experts à prendre rarement en considération ces critères. Nombre de formes de lymphohistiocytoses avérées, dont l'argumentaire diagnostique est étayé par la génétique, pour les formes primitives, ou par une pathologie sous-jacente dont l'association avec la lymphohistiocytose est largement démontrée, comme l'AJI, ne remplissent pas les conditions HLH-04.

Si le principal diagnostic différentiel, l'ADEM, comporte également une atteinte poly focale clinique et une méningite biologique, ses anomalies IRM, bien qu'également bilatérales, sont toutefois plus asymétriques, larges, mal limitées avec atteinte fréquente des noyaux gris centraux. La présence d'anticorps anti-MOG peut aider au diagnostic. Néanmoins, l'ADEM répond favorablement aux corticoïdes voire IgG polyvalentes.

Les encéphalites virales se présentent avec des tableaux dépendant du tropisme du virus incriminé. Cependant, l'encéphalite à EBV demeure une entité nosologique mal définie, en grande partie du fait de l'implication de l'EBV dans de nombreuses pathologies neuro-inflammatoires et de son mécanisme supposé immun-médié.

Ainsi, devant une atteinte neuro-inflammatoire avec lésions IRM compatibles avec une lymphohistiocytose et/ou en contexte étiologique sous-jacent évocateur, réfractaire au traitement par corticoïdes IV à doses efficaces de 30 mg/kg/j et aux IgG polyvalentes ou plasmaphèreses, il convient d'opter pour une escalade thérapeutique rapide.

Bien que les formes secondaires soient de meilleur pronostique que les formes primitives, les séquelles neurologiques en cas d'atteinte du SNC peuvent être très sévères.

Le spectre clinique et biologique de la lymphohistiocytose est donc large. Bien que les critères HLH-04 permettent de diagnostiquer et traiter les formes systémiques sévères, les formes isolées échappent à ces recommandations. Cependant, elles peuvent s'acheminer, notamment en cas d'atteinte neurologique vers un pronostic sombre et nécessitent donc une reconnaissance et prise en charge précoce.

Bibliographie

1. Ramos-Casals, M., et al., *Adult haemophagocytic syndrome*. Lancet, 2014. **383**(9927): p. 1503-1516.
2. Ramanan, A.V. and E.M. Baildam, *Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis--need for the right terminology*. J Rheumatol, 2002. **29**(5): p. 1105; author reply 1105.
3. Meeths, M., et al., *Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(2): p. 346-352.
4. de Saint Basile, G., G. Menasche, and A. Fischer, *Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules*. Nat Rev Immunol, 2010. **10**(8): p. 568-79.
5. Ishii, E., *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment*. Front Pediatr, 2016. **4**: p. 47.
6. Jordan, M.B., et al., *How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Blood, 2011. **118**(15): p. 4041-52.
7. Brisse, E., C.H. Wouters, and P. Matthys, *Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities*. Br J Haematol, 2016. **174**(2): p. 203-17.
8. Minoia, F., et al., *Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome*. J Pediatr, 2017. **189**: p. 72-78 e3.
9. Atteritano, M., et al., *Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012. **16**(10): p. 1414-24.
10. Janka, G.E. and K. Lehmborg, *Hemophagocytic syndromes--an update*. Blood Rev, 2014. **28**(4): p. 135-42.
11. Janka, G.E. and K. Lehmborg, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013. **2013**: p. 605-11.
12. Lay, J.D., et al., *Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome*. J Clin Invest, 1997. **100**(8): p. 1969-79.
13. Zhang, K., et al., *Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH*. Blood, 2011. **118**(22): p. 5794-8.
14. Henter, J.I., et al., *HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **48**(2): p. 124-31.
15. Hejblum, G., et al., *A web-based delphi study for eliciting helpful criteria in the positive diagnosis of hemophagocytic syndrome in adult patients*. PLoS One, 2014. **9**(4): p. e94024.
16. Fardet, L., et al., *Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(9): p. 2613-20.
17. Horne, A., et al., *Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis*. Br J Haematol, 2008. **140**(3): p. 327-35.

18. Yang, S., et al., *Frequency and development of CNS involvement in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2010. **54**(3): p. 408-15.
19. Haddad, E., et al., *Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Blood*, 1997. **89**(3): p. 794-800.
20. Horne, A., et al., *How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis?* *Curr Treat Options Neurol*, 2017. **19**(1): p. 3.
21. Jovanovic, A., et al., *Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience*. *Pediatr Neurol*, 2014. **50**(3): p. 233-7.
22. Trottestam, H., et al., *Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol*. *Blood*, 2011. **118**(17): p. 4577-84.
23. Gratton, S.M., et al., *Neurological involvement and characterization in acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis in adulthood*. *J Neurol Sci*, 2015. **357**(1-2): p. 136-42.
24. Henter, J.I. and I. Nennesmo, *Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *J Pediatr*, 1997. **130**(3): p. 358-65.
25. Beaty, A.D., et al., *A teenage boy with late onset hemophagocytic lymphohistiocytosis with predominant neurologic disease and perforin deficiency*. *Pediatr Blood Cancer*, 2008. **50**(5): p. 1070-2.
26. Gianella, S., et al., *Retinal microangiopathy and rapidly fatal cerebral edema in a patient with adult-onset Still's disease and concurrent macrophage activation syndrome*. *Am J Hematol*, 2008. **83**(5): p. 424-7.
27. Vince, A., et al., *Virological and immunological characteristics of fatal Epstein-Barr virus mononucleosis in a 17-year-old Caucasian male presenting with meningoencephalitis and hemophagocytic syndrome*. *J Neurovirol*, 2007. **13**(4): p. 389-96.
28. Deiva, K., et al., *CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Neurology*, 2012. **78**(15): p. 1150-6.
29. Cai, G., et al., *Central nervous system involvement in adults with haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center study*. *Ann Hematol*, 2017. **96**(8): p. 1279-1285.
30. Voeten, M., et al., *Extremely elevated cerebrospinal fluid protein levels in a child with neurologic symptoms: beware of haemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014. **18**(3): p. 427-9.
31. Goo, H.W. and Y.C. Weon, *A spectrum of neuroradiological findings in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Pediatr Radiol*, 2007. **37**(11): p. 1110-7.
32. Shinoda, J., et al., *Isolated central nervous system hemophagocytic lymphohistiocytosis: case report*. *Neurosurgery*, 2005. **56**(1): p. 187.
33. Imashuku, S. and A. Iwai, *Isolated central nervous system hemophagocytic lymphohistiocytosis: case report*. *Neurosurgery*, 2006. **58**(3): p. E590.
34. Rego, I., et al., *Neuroradiologic findings and follow-up with magnetic resonance imaging of the genetic forms of haemophagocytic lymphohistiocytosis with CNS involvement*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. **58**(5): p. 810-4.
35. Imashuku, S., et al., *Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(10): p. 2665-73.
36. Johnson, T.S., et al., *Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *J Immunol*, 2014. **192**(1): p. 84-91.

37. Boom, V., et al., *Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2015. **13**: p. 55.
38. Hong, M., et al., *EBV-Positive T/NK-Cell Lymphoproliferative Disease of Childhood*. *Korean J Pathol*, 2013. **47**(2): p. 137-47.
39. Kasahara, Y., et al., *Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection*. *Blood*, 2001. **98**(6): p. 1882-8.
40. Kuriyama, T., et al., *Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Blood*, 2012. **120**(19): p. 4058-67.
41. Esteban, Y.M., J.L.O. de Jong, and M.S. Teshler, *An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*. *Pediatr Ann*, 2017. **46**(8): p. e309-e313.
42. Weisfeld-Adams, J.D., et al., *Diagnostic challenges in a child with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHLH3) presenting with fulminant neurological disease*. *Childs Nerv Syst*, 2009. **25**(2): p. 153-9.
43. Pastula, D.M., et al., *Adult-onset central nervous system hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report*. *BMC Neurol*, 2015. **15**: p. 203.
44. Moshous, D., et al., *Primary necrotizing lymphocytic central nervous system vasculitis due to perforin deficiency in a four-year-old girl*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(3): p. 995-9.
45. Ueno, H., et al., *Acute lethal encephalopathy in systemic juvenile rheumatoid arthritis*. *Pediatr Neurol*, 2002. **26**(4): p. 315-7.
46. Kwon, A.R., et al., *A case of encephalitis in a juvenile rheumatoid arthritis patient treated with etanercept*. *Korean Journal of Pediatrics*, 2010. **53**(2): p. 262-266.
47. Ho, C., et al., *Marrow assessment for hemophagocytic lymphohistiocytosis demonstrates poor correlation with disease probability*. *Am J Clin Pathol*, 2014. **141**(1): p. 62-71.
48. Gupta, A., et al., *The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2008. **51**(3): p. 402-4.
49. Behrens, E.M., et al., *Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis*. *J Rheumatol*, 2007. **34**(5): p. 1133-8.
50. Weaver, L.K. and E.M. Behrens, *Hyperinflammation, rather than hemophagocytosis, is the common link between macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Curr Opin Rheumatol*, 2014. **26**(5): p. 562-9.
51. Ohyagi, H., et al., *Monocyte-derived dendritic cells perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses*. *Immunity*, 2013. **39**(3): p. 584-98.
52. Canna, S.W., et al., *Brief report: alternative activation of laser-captured murine hemophagocytes*. *Arthritis Rheumatol*, 2014. **66**(6): p. 1666-71.
53. Tomkinson, B.E., et al., *Activated lymphocytes during acute Epstein-Barr virus infection*. *J Immunol*, 1987. **139**(11): p. 3802-7.
54. Feldmann, J., et al., *Functional consequences of perforin gene mutations in 22 patients with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Br J Haematol*, 2002. **117**(4): p. 965-72.
55. Lin, M., et al., *Clinical utility of soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic syndromes: a systematic scoping review*. *Ann Hematol*, 2017. **96**(8): p. 1241-1251.
56. Ludlow, M., et al., *Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology*. *Acta Neuropathol*, 2016. **131**(2): p. 159-184.
57. Doja, A., et al., *Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review*. *J Child Neurol*, 2006. **21**(5): p. 384-91.
58. Jha, H.C., et al., *Gammaherpesvirus Infection of Human Neuronal Cells*. *MBio*, 2015. **6**(6): p. e01844-15.

59. Baskin, H.J. and G. Hedlund, *Neuroimaging of herpesvirus infections in children*. *Pediatr Radiol*, 2007. **37**(10): p. 949-63.
60. Abul-Kasim, K., et al., *The neuroanatomic localization of Epstein-Barr virus encephalitis may be a predictive factor for its clinical outcome: a case report and review of 100 cases in 28 reports*. *J Child Neurol*, 2009. **24**(6): p. 720-6.
61. Mazur-Melewska, K., et al., *Neurologic Complications Caused by Epstein-Barr Virus in Pediatric Patients*. *J Child Neurol*, 2016. **31**(6): p. 700-8.
62. Belyea, B., et al., *Spontaneous resolution of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2010. **55**(4): p. 754-6.
63. Tardieu, M. and K. Deiva, *Rare inflammatory diseases of the white matter and mimics of multiple sclerosis and related disorders*. *Neuropediatrics*, 2013. **44**(6): p. 302-8.
64. Deiva, K., J. Waubant, and E. Waubant, *Encephalomyélite aiguë disséminée et sclérose en plaques de l'enfant*, in *Sclérose en plaques*, J.L. Eurotext, Editor 2017. p. 196-210.
65. Neuteboom, R.F., et al., *Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children*. *Neurology*, 2008. **71**(13): p. 967-73.
66. Tateishi, Y., et al., *Continuous hemodiafiltration in the treatment of reactive hemophagocytic syndrome refractory to medical therapy*. *Transfus Apher Sci*, 2009. **40**(1): p. 33-40.
67. Ruggiero, A., et al., *Intrathecal chemotherapy with antineoplastic agents in children*. *Paediatr Drugs*, 2001. **3**(4): p. 237-46.
68. Duffner, P.K., et al., *Neurocognitive and neuroradiologic central nervous system late effects in children treated on Pediatric Oncology Group (POG) P9605 (standard risk) and P9201 (lesser risk) acute lymphoblastic leukemia protocols (ACCL0131): a methotrexate consequence? A report from the Children's Oncology Group*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014. **36**(1): p. 8-15.
69. Janka, G.E., *Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Eur J Pediatr*, 2007. **166**(2): p. 95-109.
70. Henter, J.I., et al., *Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation*. *Blood*, 2002. **100**(7): p. 2367-73.
71. Hanisch, U.K. and H. Kettenmann, *Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain*. *Nat Neurosci*, 2007. **10**(11): p. 1387-94.
72. Rostasy, K., et al., *CNS disease as the main manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in two children*. *Neuropediatrics*, 2004. **35**(1): p. 45-9.
73. Yshii, L., et al., *Neurons and T cells: Understanding this interaction for inflammatory neurological diseases*. *Eur J Immunol*, 2015. **45**(10): p. 2712-20.
74. Tomaske, M., et al., *Alpha-CD25 antibody treatment in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Med Pediatr Oncol*, 2002. **38**(2): p. 141-2.
75. Prahald, S., et al., *Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome*. *J Rheumatol*, 2001. **28**(9): p. 2120-4.
76. Henzan, T., et al., *Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Am J Hematol*, 2006. **81**(1): p. 59-61.

Annexes

Liste des abréviations :

ADEM : encephalomyélite aiguë disséminée

AJI : arthrite juvénile idiopathique

CAEBV : infection chronique active à EBV

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CMV : cytomégalovirus

EBER : Epstein-Barr encoding region

EBV: Epstein-Barr virus

HDL: high density lipoprotein

HLA: human leukocyte antigen

HLH: lymphohistiocytose hémophagocytaire

HLH-04: critères diagnostiques de lymphohistiocytose définis par l'”Histiocyte Society” en 2004

HHV-6/8 : herpes virus humain type 6/8

HSV: Herpes simplex virus

IFN : interféron

IgG polyvalentes : Immunoglobulines G polyvalentes

IL- : Interleukine

LCS : liquide cérébro-spinal

LDH : lactate déshydrogénase

MOG : myelin oligodendrocyte glycoprotein

NK : Natural Killer

NMO : neuromyérite optique

NO : monoxyde d'azote

ROS : reactive oxygen species (dérivés réactifs de l'oxygène)

SAM : syndrome d'activation macrophagique

SEP : sclérose en plaques

SIADH : sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique

SNC: système nerveux central

TLR: récepteur toll-like

TNF : tumor necrosis factor

VIH: virus de l'immunodéficience humaine

VLDL: very low density lipoprotein.

VZV: virus varicella-zona

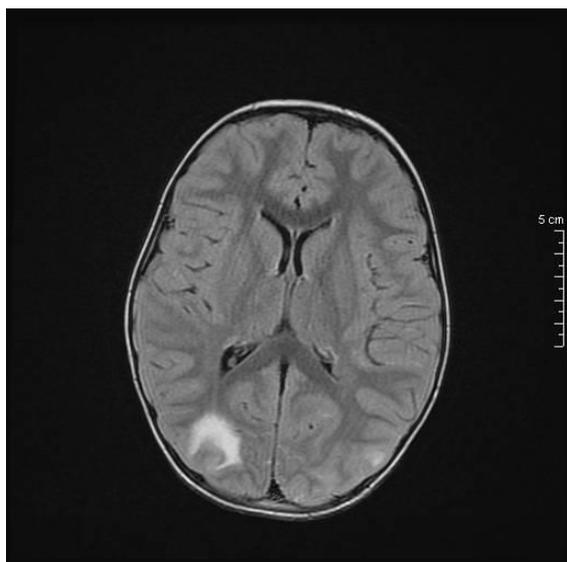
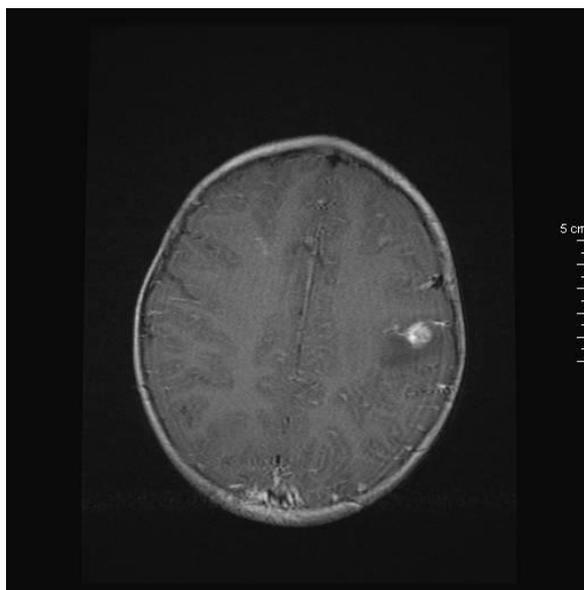
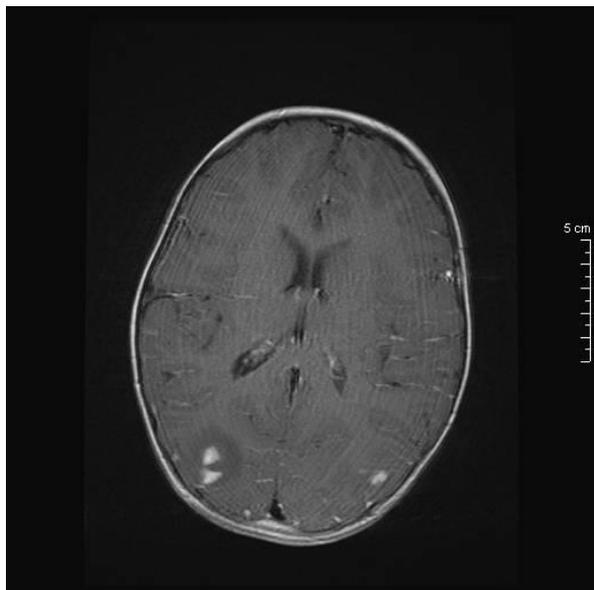
XLP: syndrome lymphoprolifératif lié à l'X

Annexe 1 : Scores et critères diagnostiques de lymphohistiocytose dans notre série

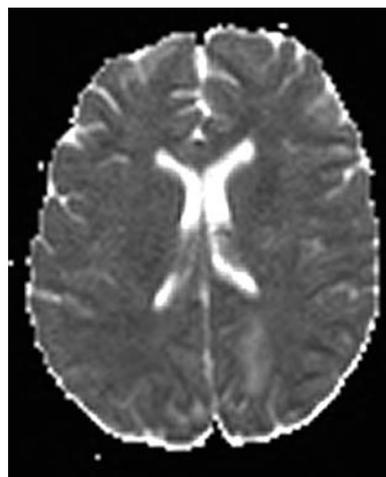
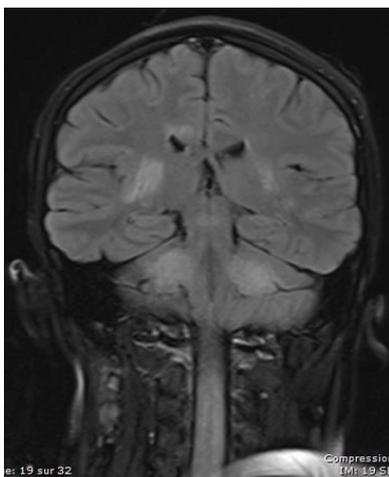
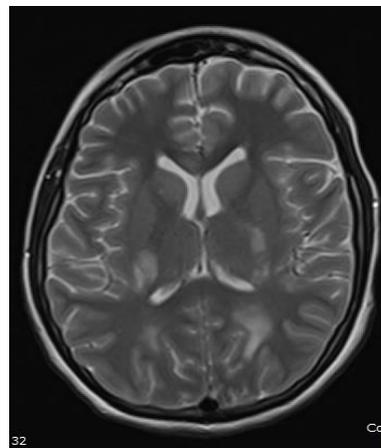
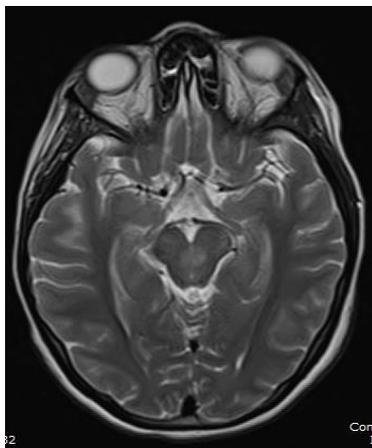
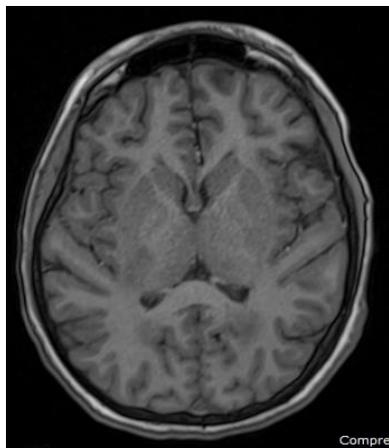
Patient	Sexe	Etiologie	HLH-04	HScore
1	M	Déficit immunitaire complexe, EBV	Non	52 (probabilité 0.04%)
2	M	EBV	Non	180 (probabilité 68%)
3	M	AJI	Non	107 (probabilité 2.3%)
4	M	EBV	Non	146 (probabilité 20.8%)
5	M	AJI	Non	127 (probabilité 7.5%)
6	M	Déficit immunitaire, EBV	Non	86 (probabilité 0.6%)
7	F	EBV	Non	33 (probabilité 0.02%)
8	F	EBV	Non	24 (probabilité 0.01%)
9	F	EBV	Non	44 (probabilité 0.05%)
10	F	AJI	Non	0 (probabilité 0.003%)

Annexe 2 : Images IRM de la série

a) Patient n°1 : en haut : axial T1, en bas : axial FLAIR



b) Patient n°7 : De gauche à droite et de haut en bas : axial T1, axial T2, axial FLAIR, sagittal T2, axial Diffusion



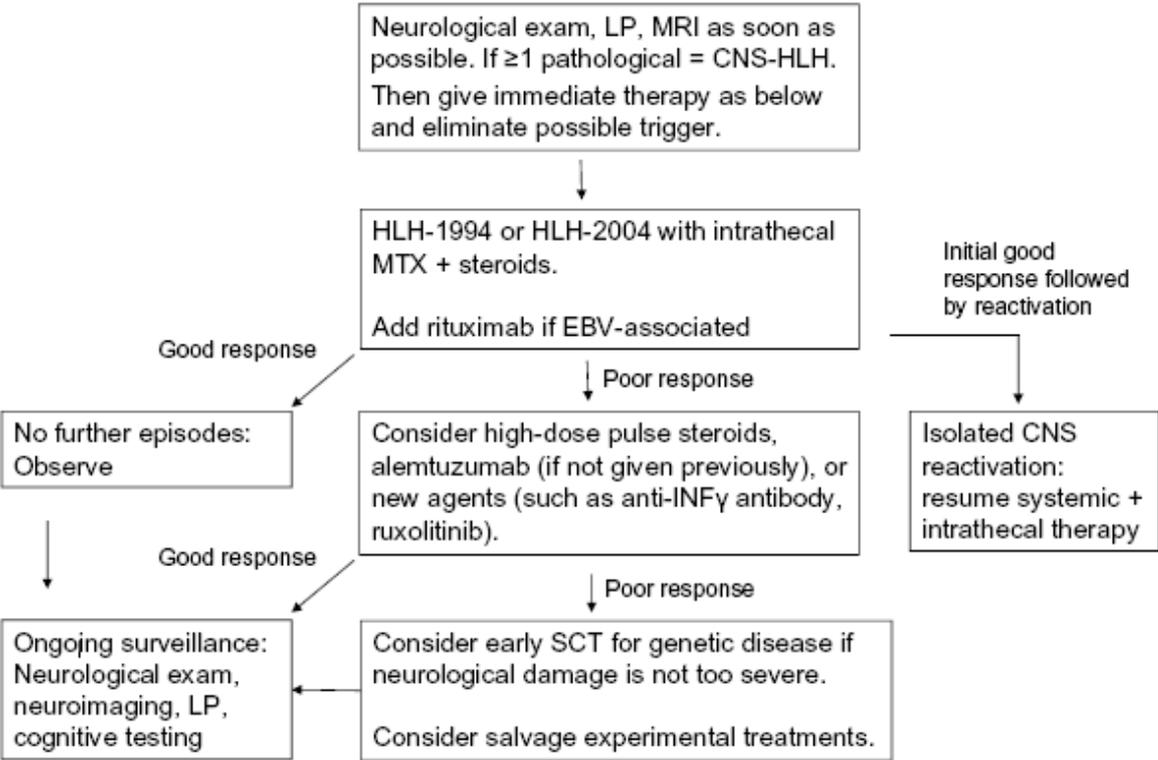
Annexe 3 : Comparaison des caractéristiques des 9 IRM cérébrales anormales de notre série avec la cohorte de 15 enfants avec lymphohistiocytose primitive de Deiva, et al.

	Cohorte de Deiva, et al. (lymphohistiocytose primitive n=15) (%)	Notre série (n=9) (%)
Distribution des lésions		
Multilobaire	13 (87)	6 (67)
Bilatérale	10 (67)	6 (67)
Symétrique	8 (53)	3 (33)
Localisation		
Périvericulaire	12 (80)	5 (56)
Juxtacorticale	9 (60)	1 (11)
Corticale	9 (60)	6 (67)
Corps calleux	3 (20)	1 (11)
Thalamus ou noyaux gris	3 (20)	3 (33)
Sous-tentorielle	9 (60)	4 (44)
Tronc cérébral	2 (13)	1 (11)
Cervelet	9 (60)	4 (44)
Caractéristiques du signal		
HypoT1	1 (7)	5 (56)
Rehaussement Gadolinium	5 (33)	3 (33)
Morphologie		
Focale	4 (27)	3 (33)
Etendue	10 (67)	4 (44)
Floue	14 (93)	4 (44)
Limites nettes	2 (13)	5 (56)

Annexe 4 : Suggestion de protocole thérapeutique devant une suspicion de

lymphohistiocytose avec atteinte du SNC (d'après Horne, A., Wickström, R., Jordan, M. B., Yeh, E. A., Naqvi, A., Henter, J. I., & Janka, G. (2017). How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis?. Current Treatment Options in Neurology, 19(1), 3)

Workup for CNS disease in a patient with HLH



Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Jean-Christophe ROZE

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Professeur Patrick VAN BOGAERT

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : BENALLEGUE

PRENOM : Naïl

Titre de Thèse : Atteintes du système nerveux central des lymphohistiocytoses acquises de l'enfant.

RESUME

-Introduction : Les lymphohistiocytoses acquises correspondent à une hyperactivation incontrôlée de la réponse immunitaire lymphocytaire T cytotoxique et macrophagique, pouvant aboutir à la défaillance multiviscérale. Les caractéristiques de l'atteinte neurologique demeurent méconnues pour les formes acquises, rendant le diagnostic extrêmement complexe, pour les formes neurologiques isolées.

Méthodes : Notre étude décrit rétrospectivement 10 cas pédiatriques de lymphohistiocytose acquise avec atteinte du SNC clinique, ou biologique, ou radiologique recrutés de façon multicentrique nationale entre 1999 et 2017.

Résultats : Les symptômes neurologiques principalement retrouvés étaient un syndrome méningé (50%), une atteinte pyramidale (40%), des crises convulsives focales (30%) et une atteinte cérébelleuse (30%). Une hypercellularité dans le liquide cérébro-spinal (LCS) était retrouvée chez la moitié des enfants. 9 enfants présentaient des anomalies IRM avec atteintes de la substance blanche multilobaires (67%), bilatérales (67%), asymétriques (67%), et atteinte corticale associée (67%). Les lésions des noyaux gris centraux (33%) et sous-tentorielles (44%) étaient plus rares.

Discussion : Aucun des cas rapporté ne satisfaisait les critères diagnostiques historiques HLH-04, comme de plus en plus décrit dans la littérature. Les lésions IRM de lymphohistiocytose secondaire semblent plus asymétriques, mieux limitées, moins souvent périventriculaires et juxtacorticales, ainsi que davantage en hyposignal T1 par rapport aux formes primitives. Par ailleurs, les symptômes cliniques focaux semblent plus fréquents dans les lymphohistiocytoses secondaires.

Conclusion : Bien que les critères HLH-04 permettent de diagnostiquer les formes systémiques sévères, les formes neurologiques isolées échappent à ces recommandations, constituant un véritable défi diagnostique pour instaurer une prise en charge thérapeutique précoce.

MOTS-CLES

Lymphohistiocytose, Syndrome d'Activation Macrophagique, Hémophagocytose, Système Nerveux Central, Neuro-Inflammation