

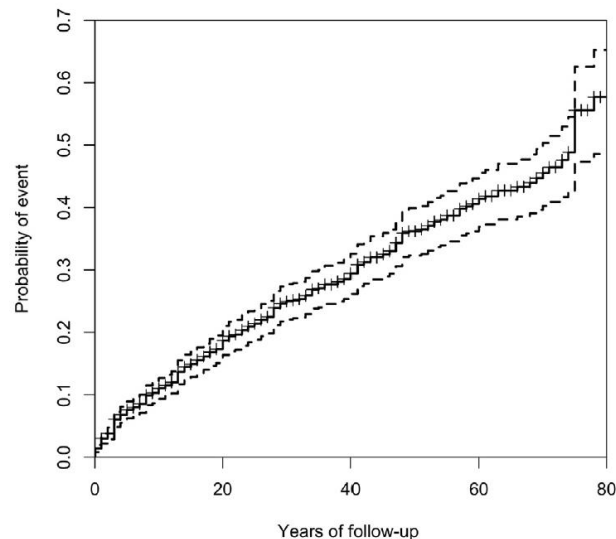
Syndrome d'Evans à début pédiatrique & génétique

Mathieu Fusaro

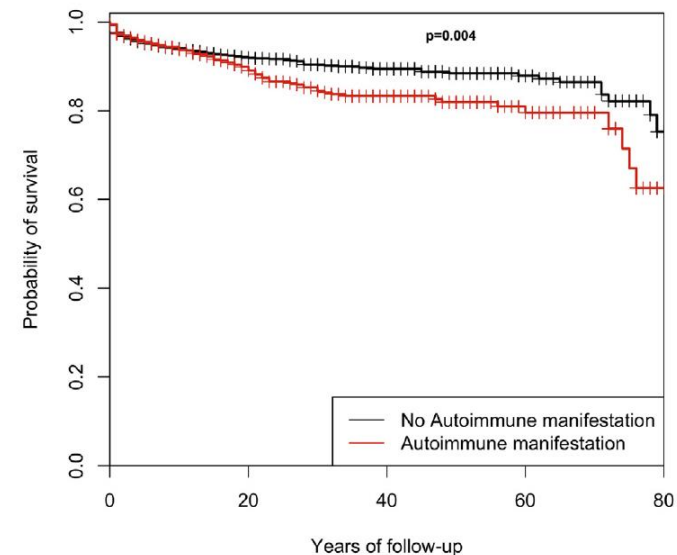
04/06/2026

Les patients PID ont un risque élevé de cytopénie auto-immune

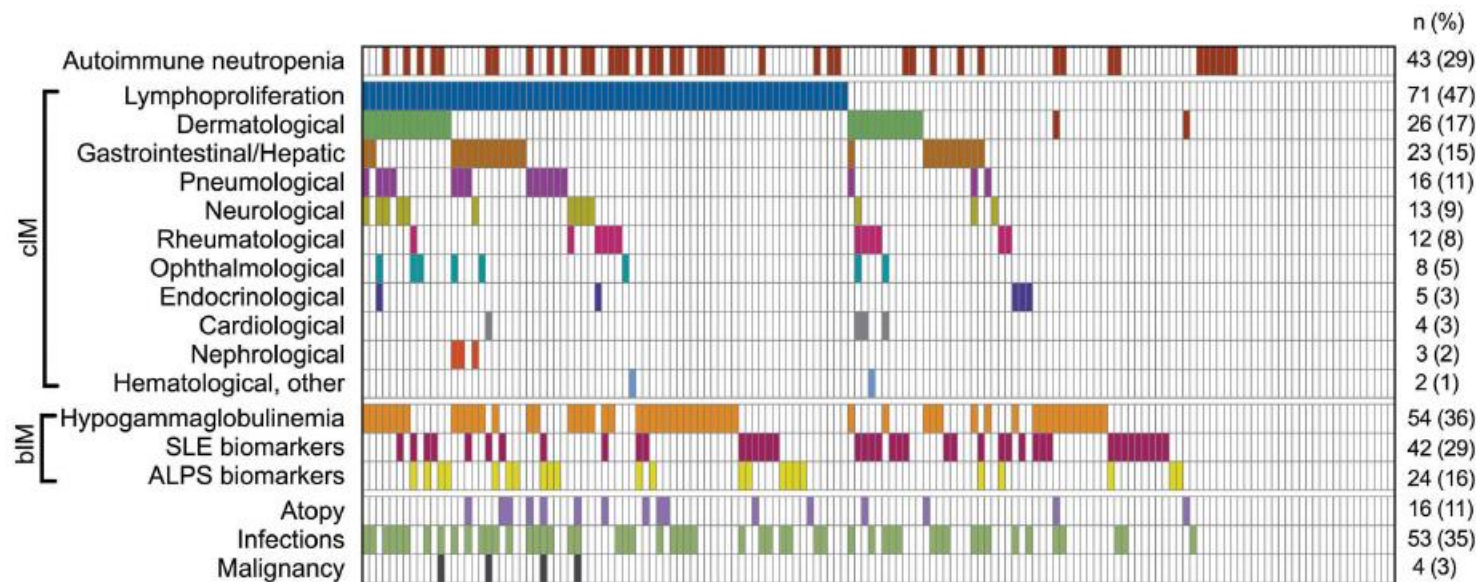
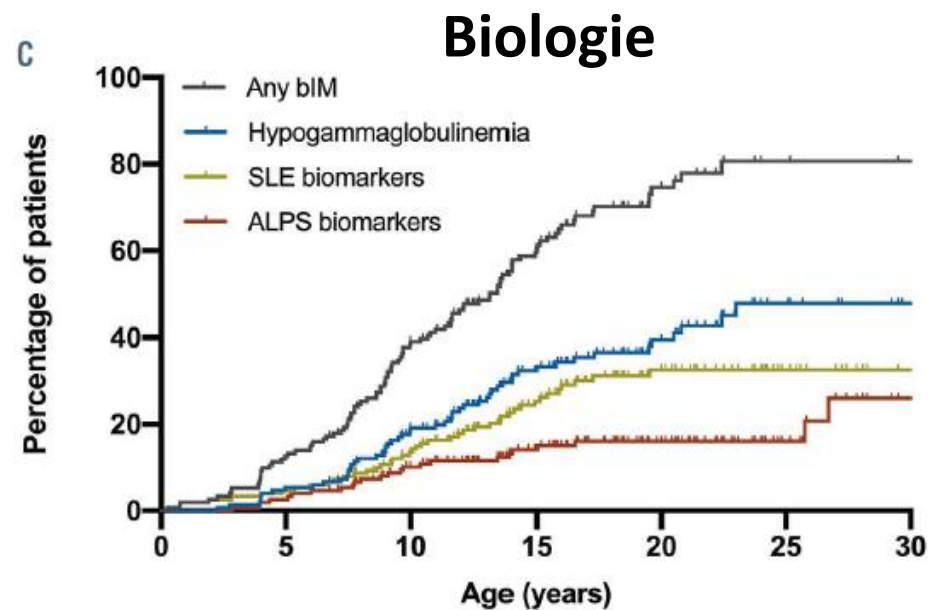
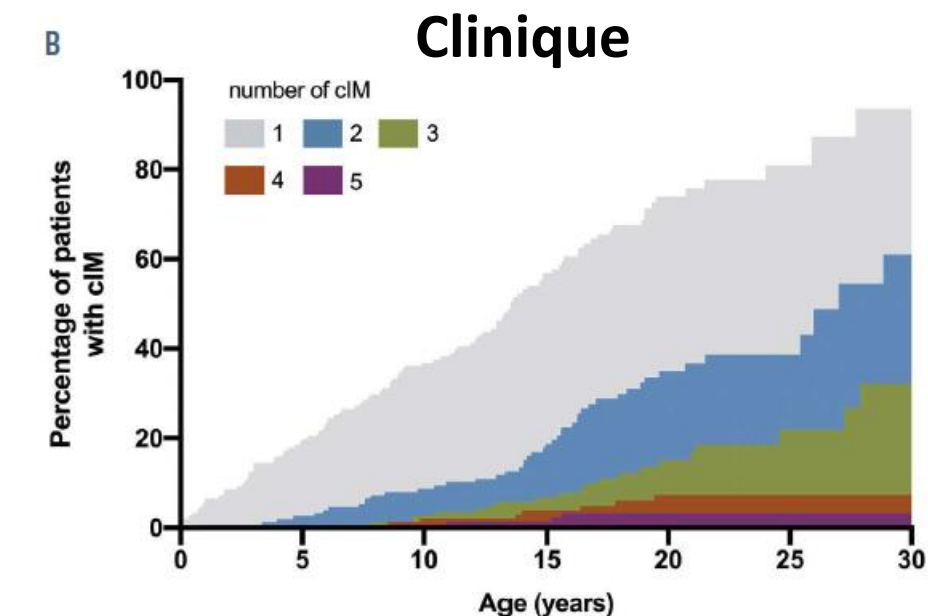
	No.	Percent
Autoimmune cytopenia	269	31.4
Gastrointestinal disorders	208	24.4
Skin	120	14.1
Rheumatologic disorders	109	12.8
Endocrine disorders	69	8.1
Lung	30	3.5
Eye	14	1.7
Kidney	11	1.3
Vasculitis and other systemic disorders	9	1.0
Neurologic disorders	8	1.0
Urologic disorders	3	0.4
Other	2	0.3
Total	852	



	Prevalence per 1×10^5 patients with PIDs	Prevalence per 1×10^5 of the general population	Relative risk
Cytopenia	12,000	100	120
Autoimmune hemolytic anemia (children, France) [†]	2,500	3	830
Immune thrombocytopenia (France) [‡]	6,000	100	60
Rheumatologic disorders*	5,000	860	6
Rheumatoid arthritis (children, France) [§]	800	20	40
Inflammatory bowel disease (adults, France)	7,800	180	43
Inflammatory bowel disease (children, France)	5,500	70	80
Skin*	6,000	600	10
Endocrine disorders*	3,000	1,000	3
Eye*	700	100	7
Kidney*	500	63	8
Vasculitis and other systemic disorders*	250	17.5	13
Neurologic disorders*	400	130	3



Le pES est associé à des anomalies immunologiques



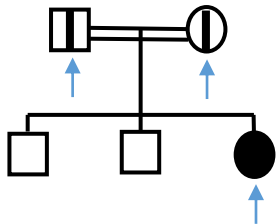
Stratégie génétique

**Suspected genetic defects : Sanger sequencing (i.e FAS, CTLA4)
or
Targeted NGS (Panel of 203 genes) :**

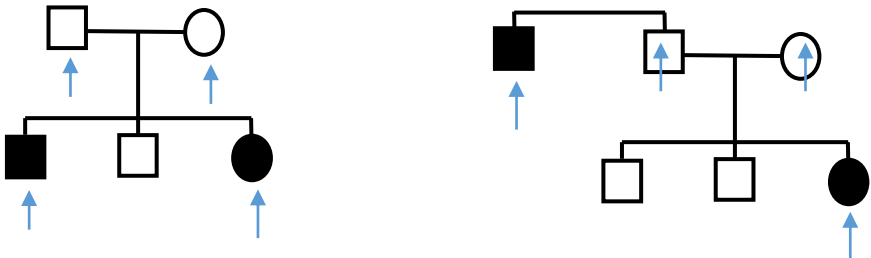
Genes associated with lymphoproliferation, autoimmunity or inflammation, and related genes (n=97)	Research genes (n=106)
AIRE, FOXP3, FASL, FAS, FADD, CASP8, CASP10, NRAS, KRAS, CARD11, LRBA, TNFSF10, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF10C, TNFRSF10D, PTPN13, TNFSF4, NBEAL2, CTLA4, ICOS, ICOSL, PIK3CD, PIK3R1, IL21, BCL10, MALT1, SAP, TNFSF8, TNFSF9, TNFRSF6B, TRADD, FLIP, CASP3, CASP1, RIPK1, RIPK2, RIPK3, XIAP, CBL, PTPN1, TNFRSF1A, NLRP3, NLRC4, MAVS, RIG1 (DDX58), BID, BIM, NOXA (PMAIP1), PUMA (BBC3), BCL2, BCLXL, BAX, BAK, PARP4, MDA5(IFIH1), TREX1, ACP5, SAMHD1, DNASE1, TMEM173, NOD2, TRNT1, TAF1, PDCD11, PDCD6, NLRP1, NLRP2, NLRP4, NLRP6, NLRP12, NLRC3, WASP, WASL, LYST, UNC13D, STBX2, LAT, MSN, ITCH, TNFSF7 (CD70), TPP2, NLRC5, NLRX1, PYCARD, NOD1, CARD6, CARD8, CARD9, CARD10, CARD16, IL21R, CD19, BTK, CD40, CD40L, IKZF1, PLCG1, PLCG2, AID, UNG, INO80, CARD17, CARD18, OPN, MB21D1, TBK1, TBKBP1, IRF3, CR1, CR2, MFGE8, PMS2, PRKCD, PTEN, IL2, IL2RA, IL2RB, IL7RA, IL10, IL10RA, IL10RB, JAK1, IAP1(BIRC2), IAP2 (BIRC3), SRC, PDCD1, PDCD1LG1, PDCD1LG2, CD80, CD86, JAK2, TYK2, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5B, STAT6, RAG1, RAG2, SEC61A1, MVP, PRKCT, TRIM11, RN168, ATP2A3, WSB1, ARHGEF1, NHEJ1, DCLRE1C, PRKDC, ATM, REL, RELB, REL, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, ARHGEF28, ARHGEF4, ARHGAP10, WIP, ZC3H12B, CLEC16A, FEZF2, FCGR2A, NFKBIB, NFKBIE, TNFAIP3, HOIL1, HOIP	FCGR2B, LYN, PTPN22, TGFB1, TGFB2, SMAD2, SMAD3, CXCR5, CCR6, CXCR3, CXCR4, BCL6, NR4A1, NR4A3, RRAGC, FOXO1, FOXO3, IKZF2, IKZF3, IKZF4, NFATC1, TBX21(T-Bet), EOMES, GATA3, SPI1, BACH2, RORC

**or
Whole exome sequencing**

Consanguineous families



Multiplex families



Classification :

Pathogenic mutation :
previously described
in the contexte of
autoimmunity

**Probably pathogenic
mutation :**
not previously
described
(MAF<1%, protein
function, SIFT<0.05,
Polyphen2>0.85,
CADD>20)

No identified genetic defect

Premiers résultats chez 80 patients

Varaints in genes previously described in the contexte of autoimmunity

Gene (no. of patients)	Mutation type and consequences
Pathogenic mutations, n = 32, 40%	
<i>TNFRSF6</i> (6)	Heterozygous/LOF
<i>CTLA4</i> (8)	Heterozygous/LOF
<i>STAT3</i> (6)	Heterozygous/GOF
<i>PIK3CD</i> (1)	Heteozygous/GOF
<i>CBL</i> (1)	Heterozygous/LOF
<i>ADAR1</i> (1)	Heterozygous/LOF
<i>LRBA</i> (4)	Homozygous/LOF
<i>RAG 1</i> (2)	Compound heterozygous/LOF
<i>TNFRSF6</i> somatic (1)	Heterozygous/LOF
<i>KRAS</i> somatic (2)	Heterozygous/GOF

Mainly heterozygous missense mutations

Genes/mechanisms not previously described (MAF<1%, protein function, deleterious in silico scores)

Gene (no. of patients)	Mutation type and consequences
Probably pathogenic mutations, n = 20, 25%	
Immune cell receptors	
<i>IFNAR1</i> (1)	Homozygous/likely LOF
<i>TNFR2</i> (1)	Heterozygous/likely GOF
<i>TGFBR2</i> (1)	Heterozygous/likely LOF
Intracellular signaling	
<i>JAK1</i> (2)	Heterozygous/likely GOF
<i>JAK2</i> (1)	Heterozygous/likely GOF
<i>PLCG2</i> (1)	Heterozygous/likely GOF
<i>TRAF3</i> (1)	Heterozygous/likely GOF
<i>CARD11</i> (1)	Heterozygous/likely GOF
<i>ARHGEF4</i> (1)	Heterozygous/likely GOF
<i>PTPN11</i> (1)	Heterozygous/likely GOF
<i>PARP4</i> (1)	Compound heterozygous/likely LOF
Apoptosis regulation	
<i>RIPK2</i> (2)	Heterozygous/likely LOF
<i>APAF1</i> (1)	Heterozygous/likely GOF
Transcription factors	
<i>IKZF1</i> (2)	Heterozygous/likely GOF
<i>NFATC1</i> (2)	Heterozygous/likely GOF
<i>IKZF2</i> (1)	Heterozygous/likely LOF

Diapo à modifier ? Mettre à jour ?

Etude ACTION ANR/DGOS 2019-2023

Aspects réglementaires

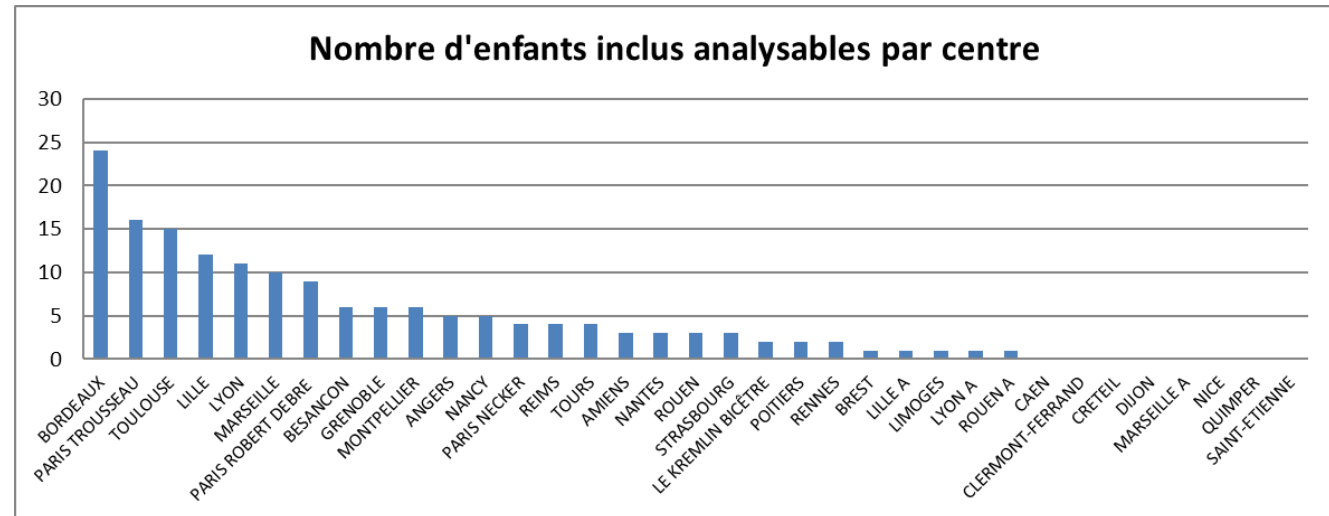
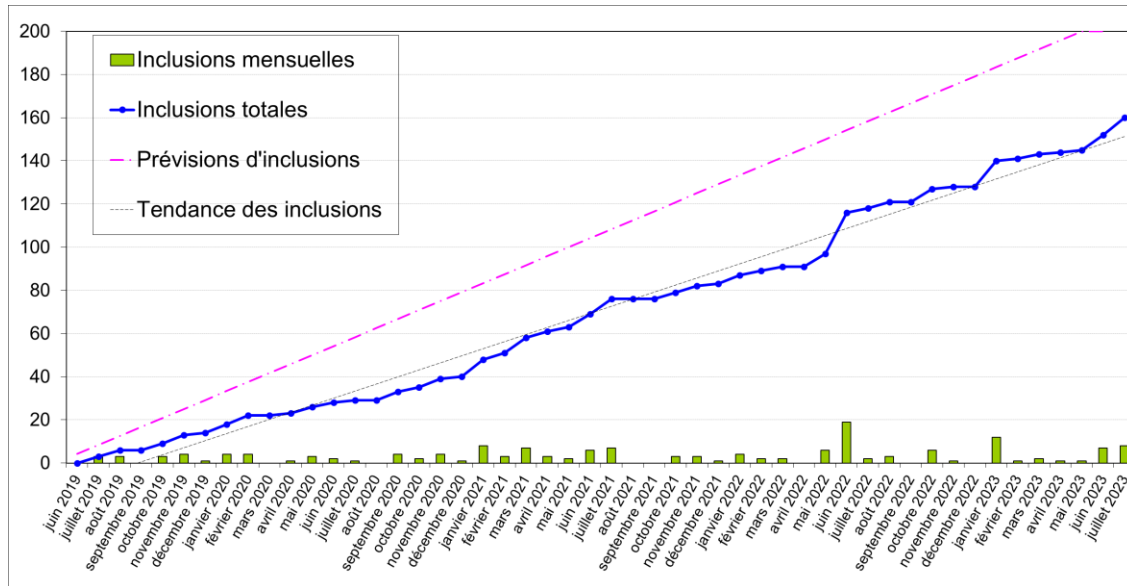
N = 364

- **3 del22q11**
- **1 ALPS**
- **5 Kabuki**
- **1 Outremer**

N = 354 pES dont 27 DCD

66 % sont adultes

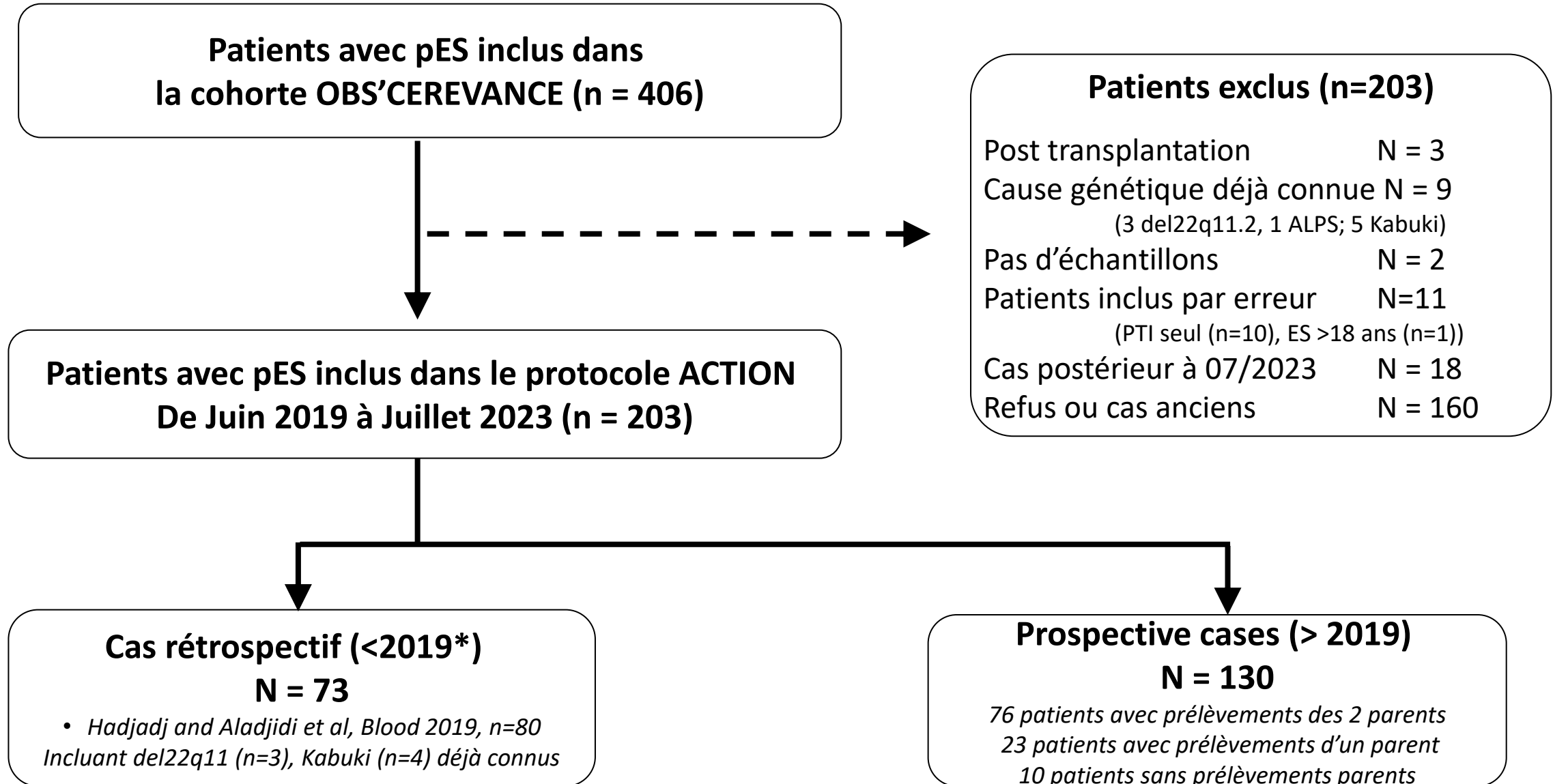
Objectif N = 200 en 3 ans
N = 160 enfants inclus



Régulariser signature non opposition consentement patients rétrospectifs
N = 49 (1 non inclus)

Soit N = 209 analysables au total, comme attendu

Diagramme de l'étude



Description de la cohorte

n = 203 pSE, 30 centres, 1990-2023

Âge médian au diagnostic :
5,9 ans (0,2-17,4 ans)

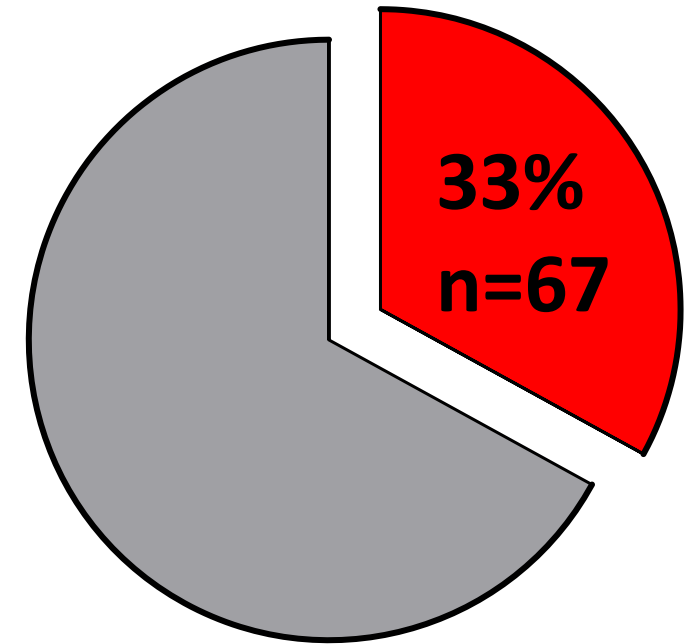
Suivi médian : 7,9 ans (0,1-29 ans)

- 75 % dysimmunité associée
- 72 % >1 ligne de traitement

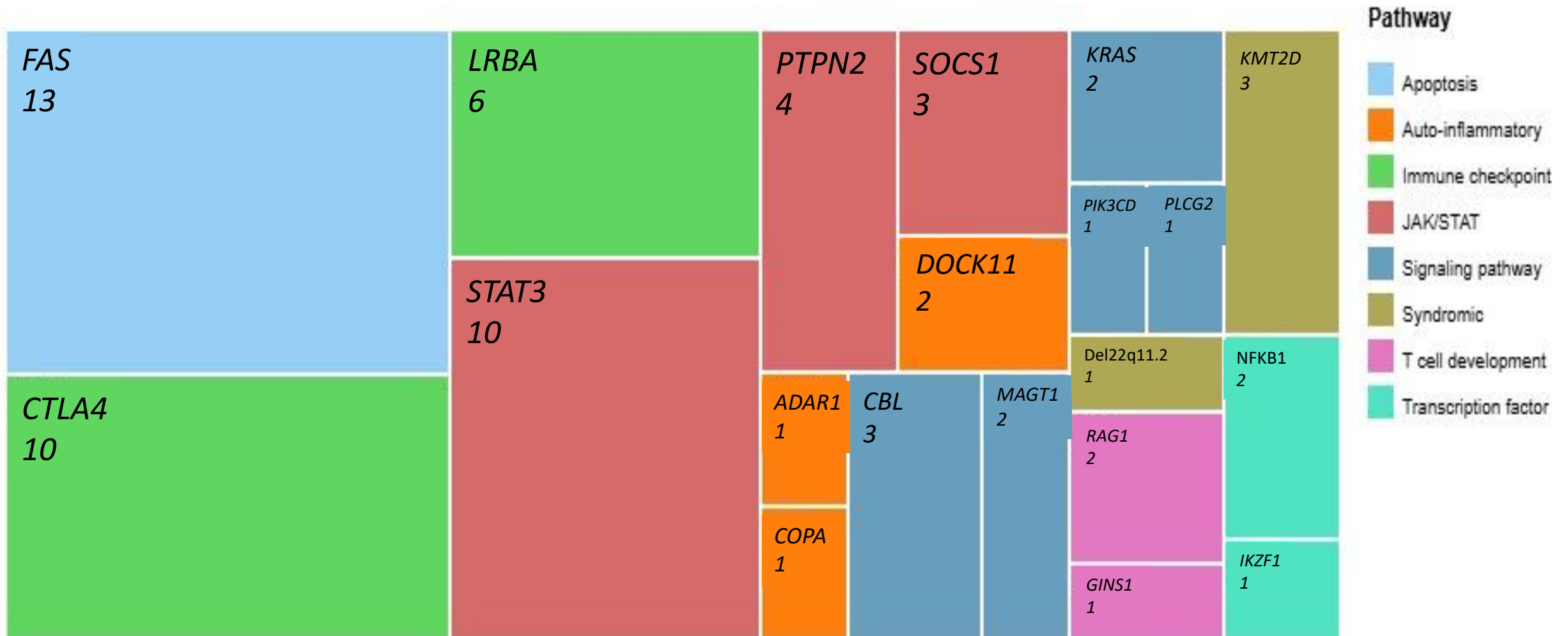
Dernière évaluation :

- 40 patients avec rémission complète durable (RCD)
- 10 décès (mortalité 5%)

Diagnostic génétique (M+)



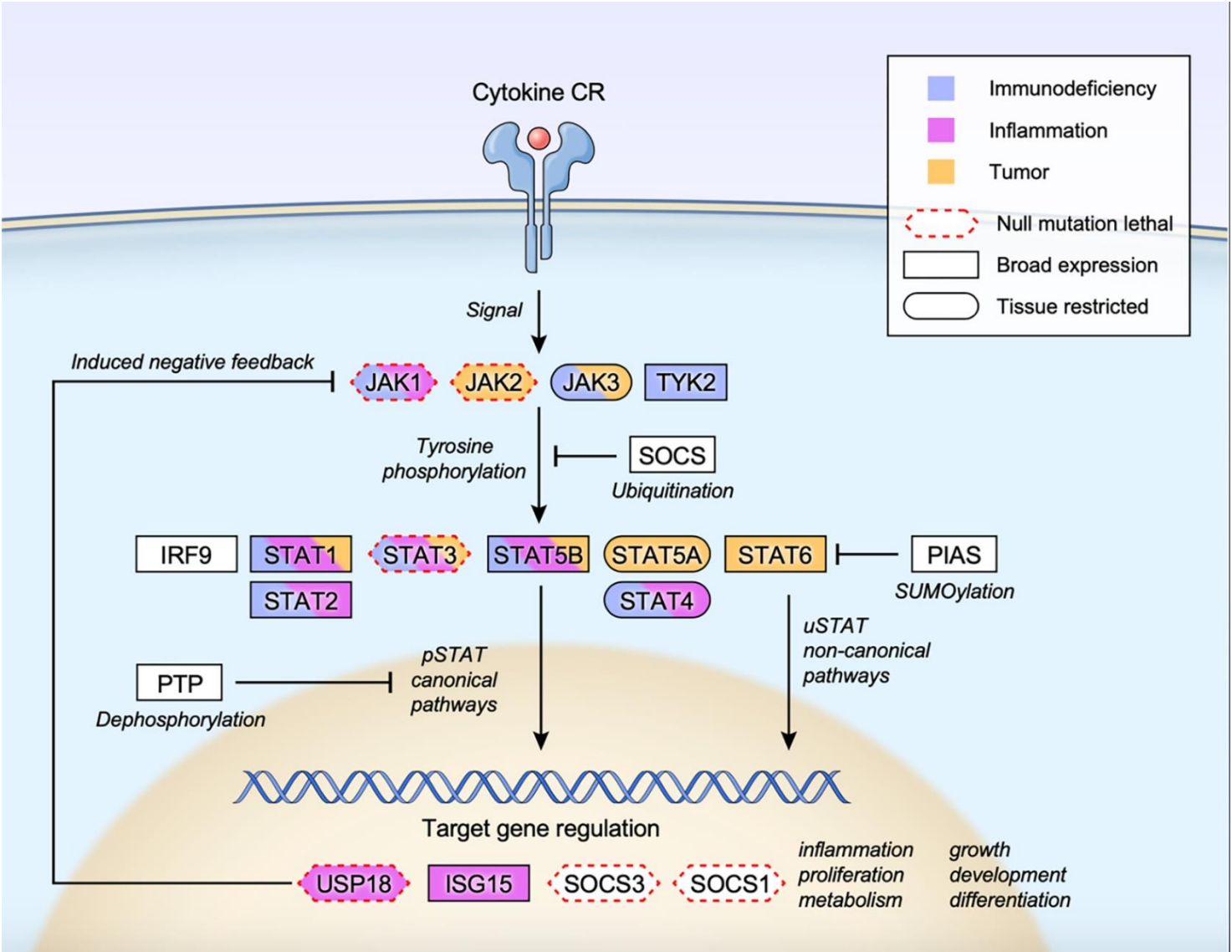
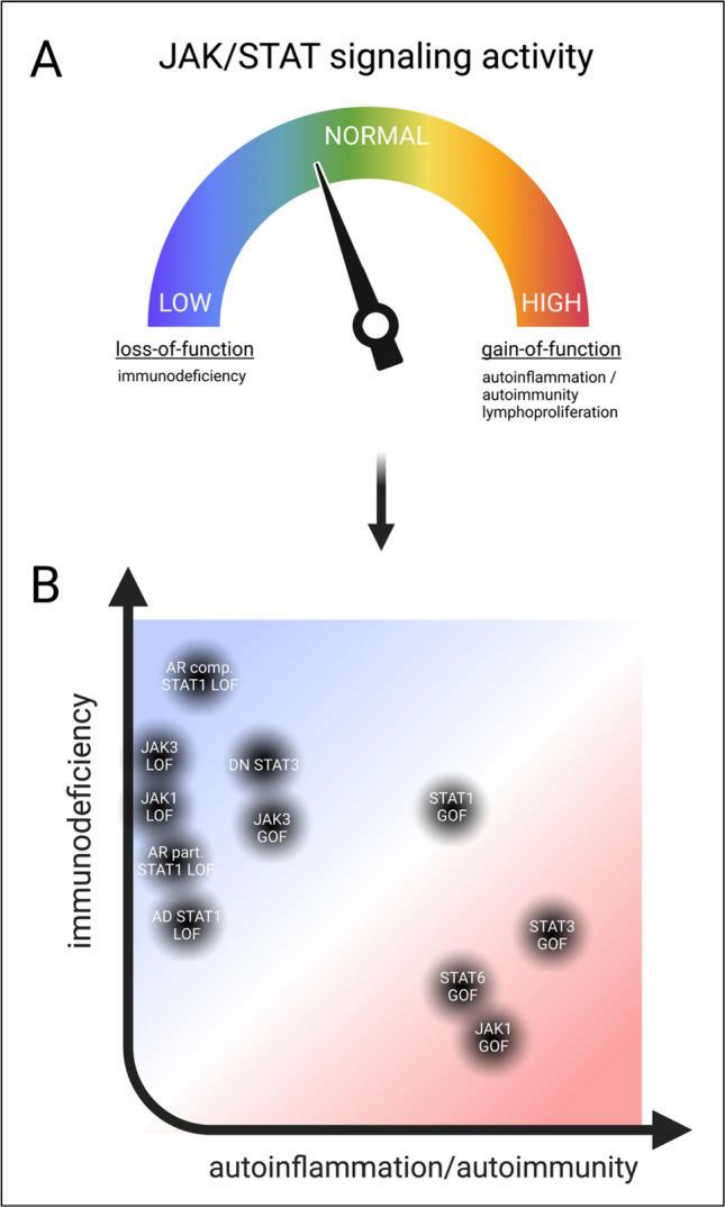
Paysage génétique du syndrome d'Evans à début pédiatrique

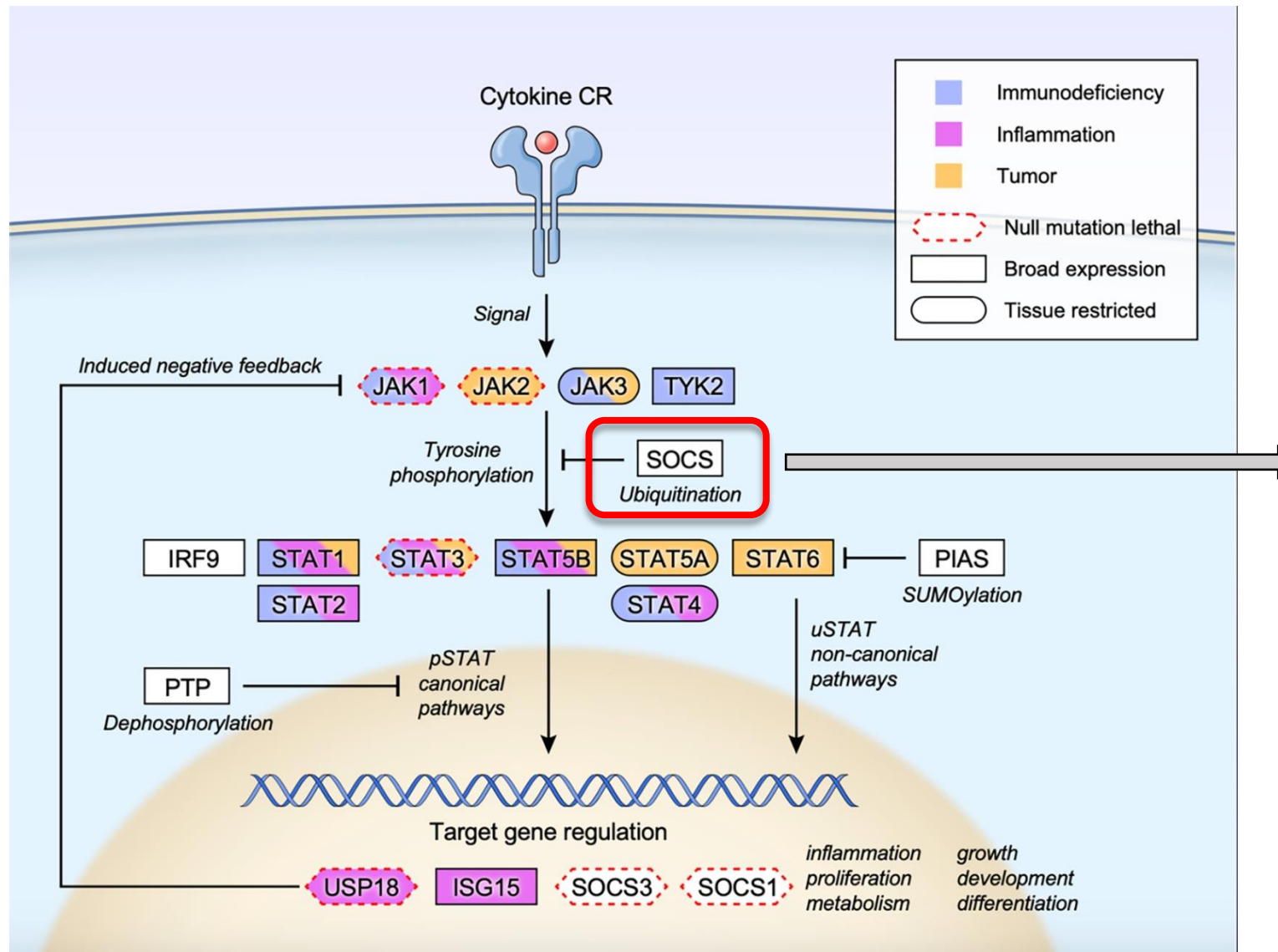


Nouveaux diagnostics – diapo à virer ?

- **IKZF1 (AD) classé VUS en 2019** => reclassement classe 5 (effet gain de fonction démontré, [Hoshino et al, Sc. Immunol., 2022])
- **SOCS1 (AD)** : régulateur négatif de la voie JAK/STAT => une haploinsuffisance entraîne une hyperactivation de la voie JAK/STAT causant des manifestations dysimmunes. 39% des individus symptomatiques présentent une cytopénie auto-immune [Hadjadj et al, Nature Com, 2021]
- **DOCK11 (XR)** : 5/8 présentent une cytopénie AI dont 3 avec syndrome d'Evans [Boussard et al, Blood, 2023]
- **PTPN2 (AD)** : 5/7 présentent une cytopénie AI dont 4 avec syndrome d'Evans [Jeanpierre et al, JEM, 2024]
- **KMT2D (AD)**: les cytopénies auto-immunes sont les manifestations immunopathologiques les plus fréquentes chez les patients atteints de syndrome de Kabuki. Chez 3 patients le KS a été diagnostiqué suite au diagnostic de pSE [Bianchi et al., Br J Haematol, 2024]

JAK-STAT-opathies





SOCS	Cytokine Signaling
CIS	GH, prolactin, IL-2
SOCS 1	INF γ , INF α , IL-2 γ c, IL-4
SOCS 2	GH, IL-2, IL-4, IL-10
SOCS 3	G-CSF, IL-6, IL-12, IL-23, leptin
SOCS 4	EGF
SOCS 5	IL-4, LIF
SOCS 6	Insulin
SOCS 7	Prolactin, GH, Leptin, Insulin

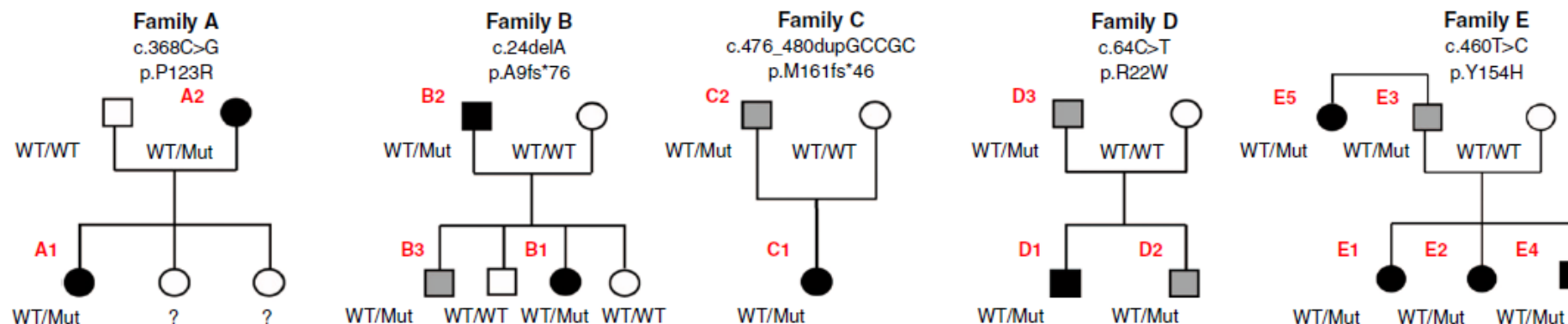
Haploinsuffisance en SOCS1



10 patients avec auto-immunité (5 avec CAI dont 2 syndromes d'Evans)

Début pédiatrique dans la majorité des cas (âge médian $\approx 7,5$ ans).

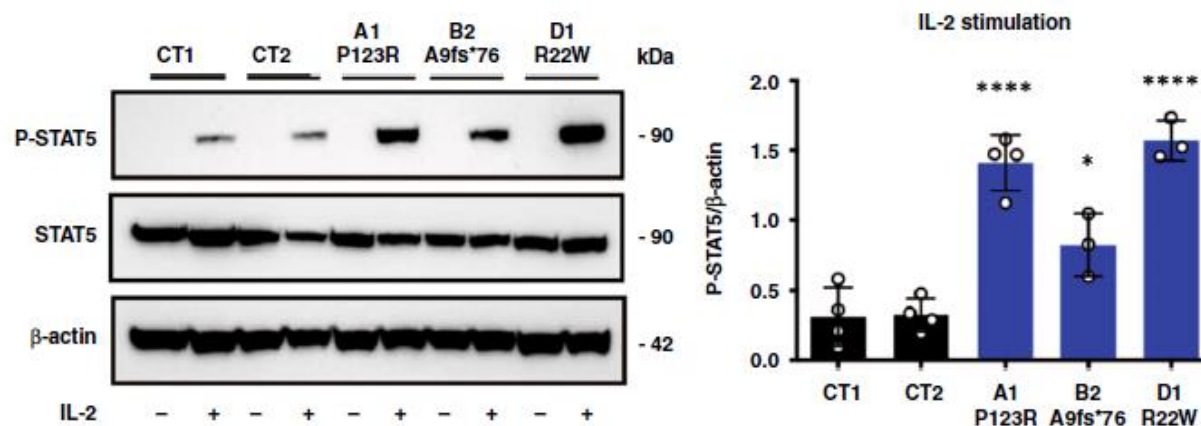
Pénétrance incomplète



SOCS1 régule notamment les réponses aux cytokines :

$\Rightarrow$ IFN- γ / IL-2 / IL-4

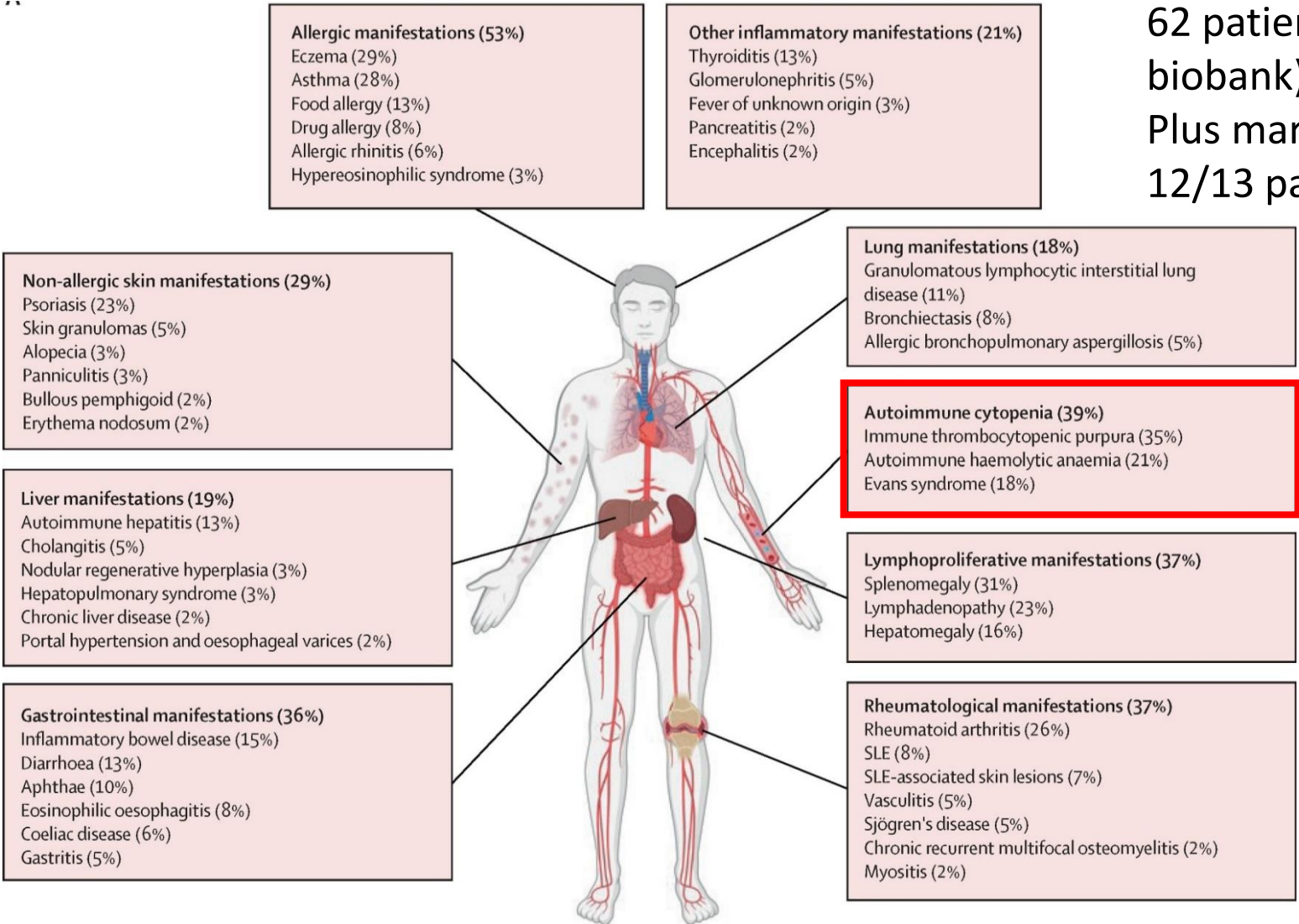
- Hyperphosphorylation de STAT1, STAT5 et STAT6
- Hypersensibilité aux cytokines
- Hyperactivation immunitaire réversible par le ruxolitinib *in vitro*



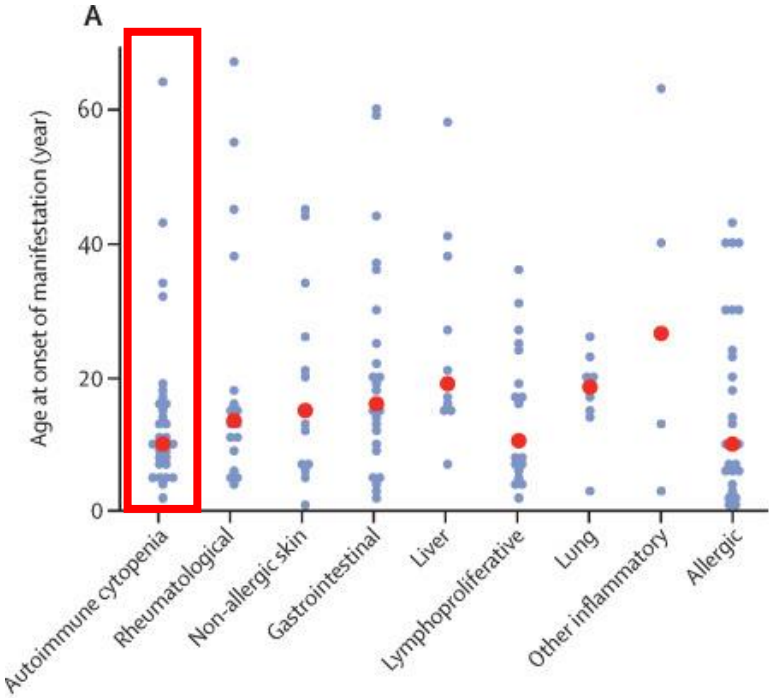
Cohorte de patients déficitaires en SOCS1

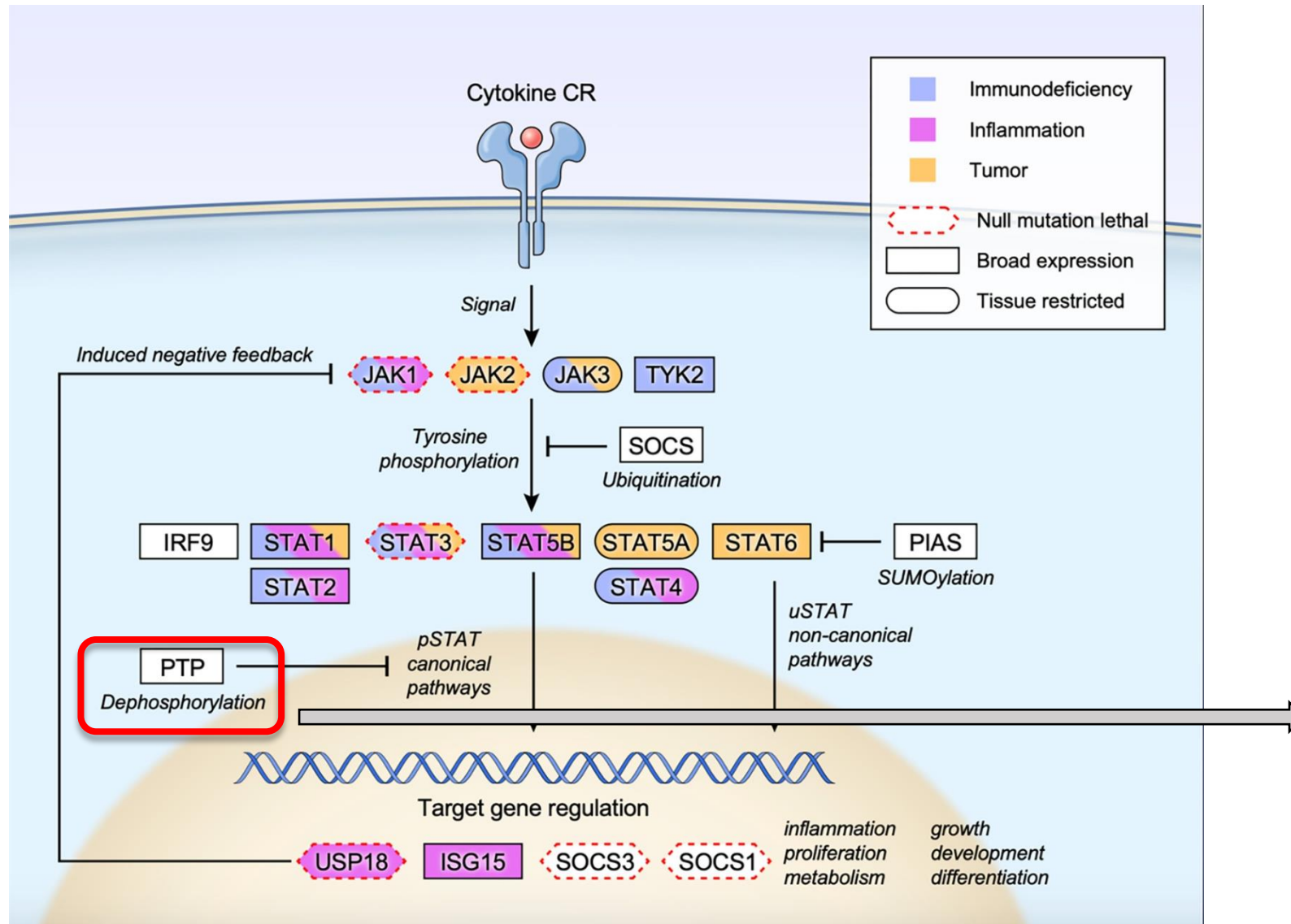


119 porteurs de variants SOCS1 : 67 patients registre ESID / 52 porteurs identifiés dans UK Biobank



62 patients symptomatiques (dont 30 UK biobank) => pénétrance estimée <60%
Plus marquée chez les femmes
12/13 patients traités avec succès par JAKi



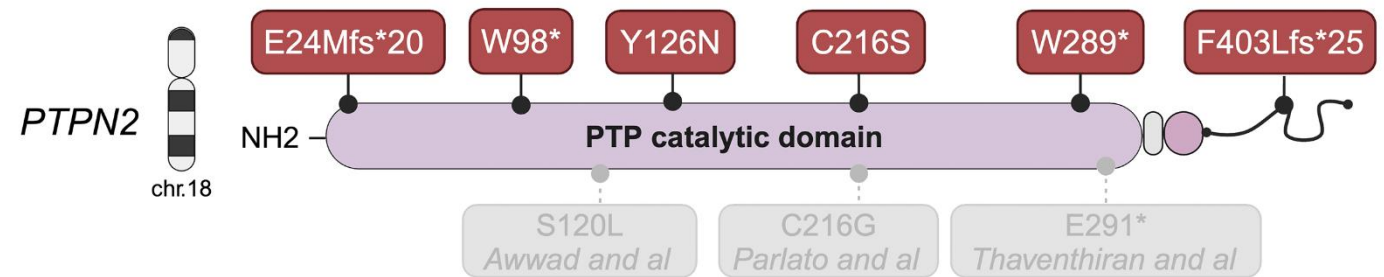
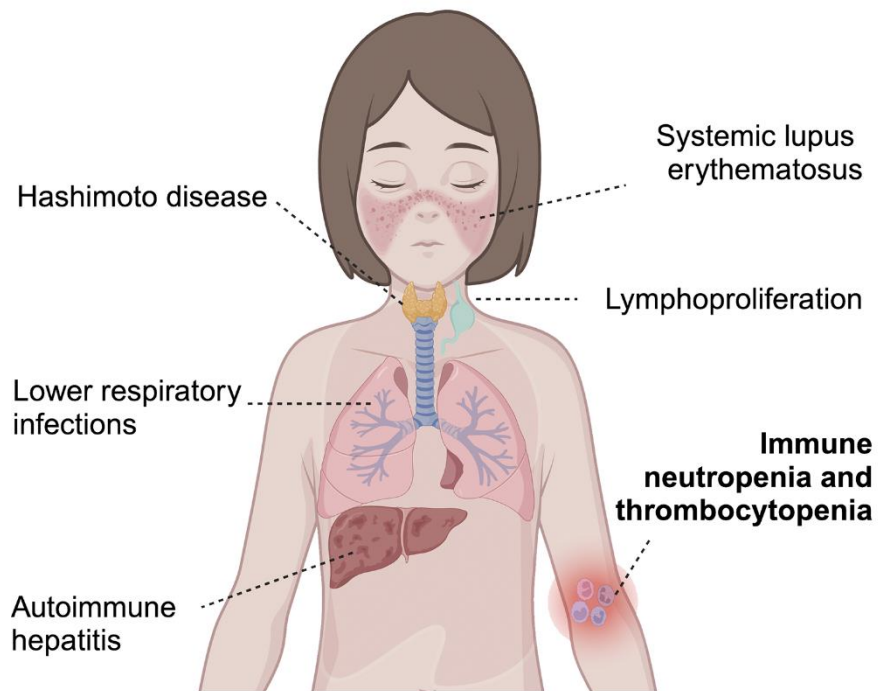


Haploinsuffisance en PTPN2

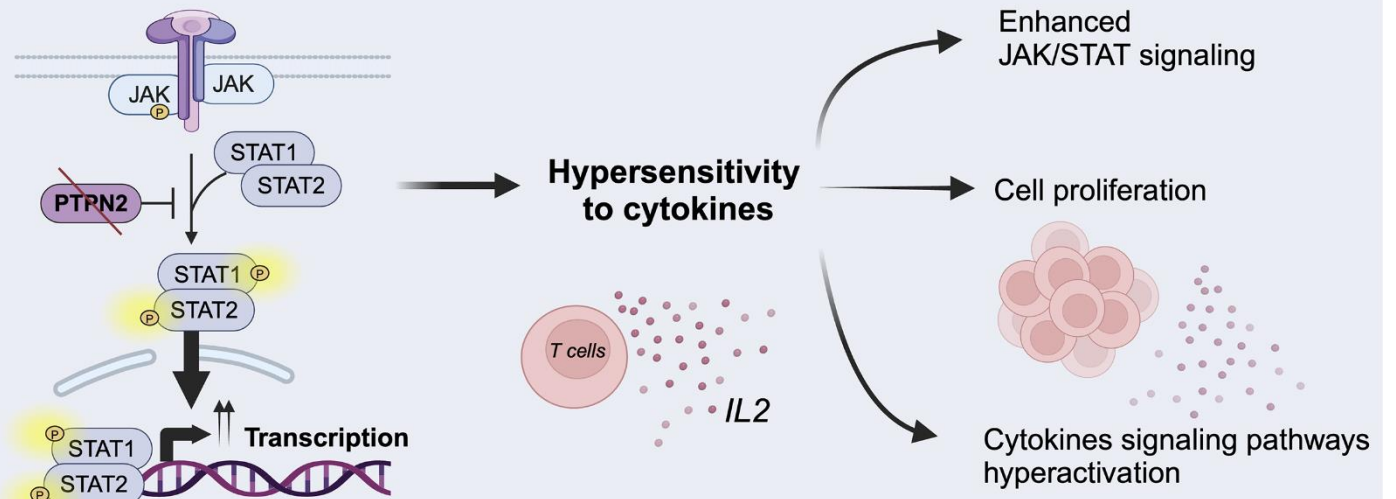
6 patients avec auto-immunité précoce (5 avec CAI dont 4 syndromes d'Evans)

Monogenic systemic autoimmunity

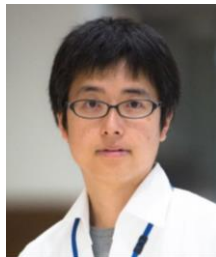
Phenotypic heterogeneity



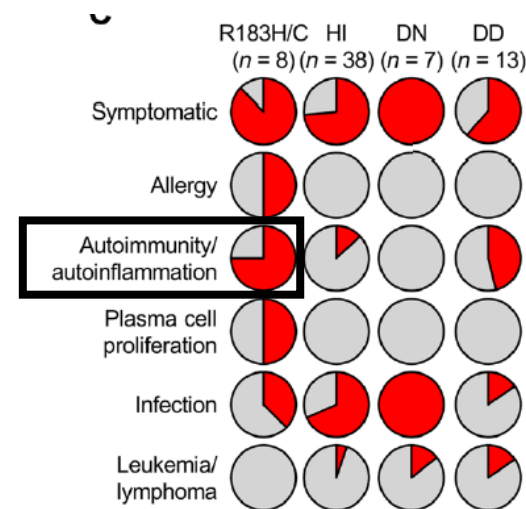
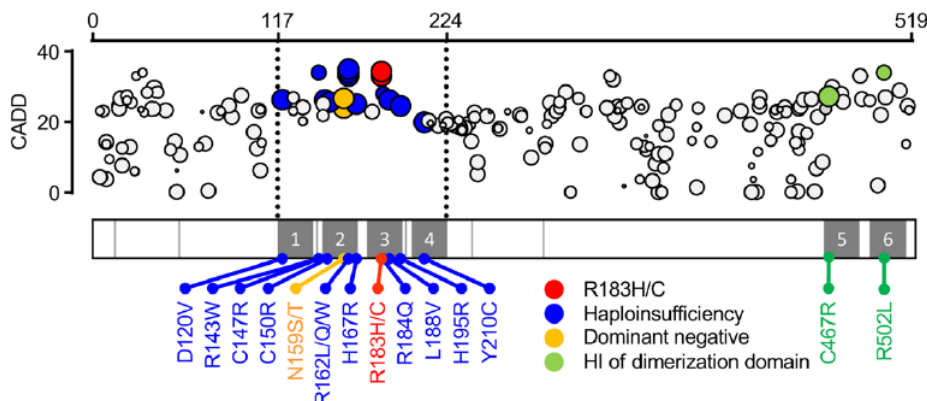
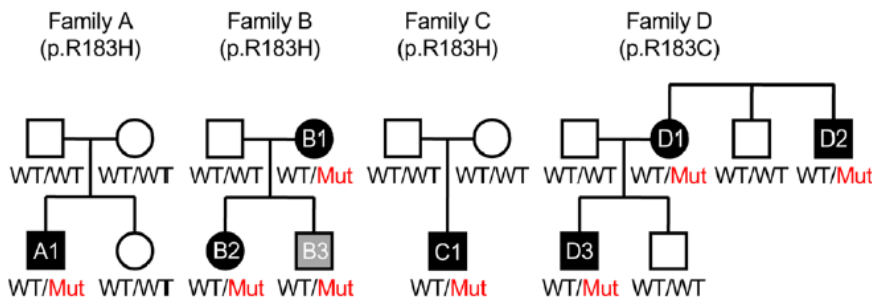
PTPN2 haploinsufficiency



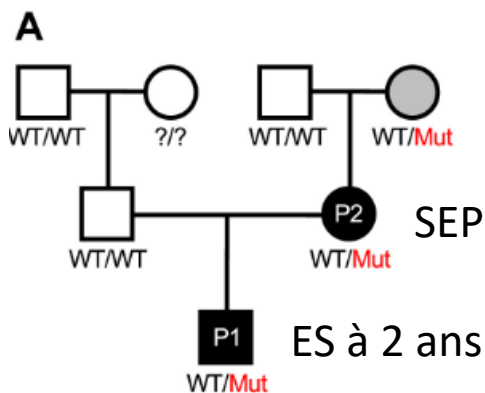
IKZF1 gain de fonction



Gene (no. of patients)	Mutation type and consequences
Transcription factors	
IKZF1 (2)	Heterozygous/likely GOF
NFATC1 (2)	Heterozygous/likely GOF
IKZF2 (1)	Heterozygous/likely LOF



Nouveau mécanisme « GOF »
Variants affectant le résidu R183
7 patients symptomatiques (/8)
dont 3 syndromes d'Evans



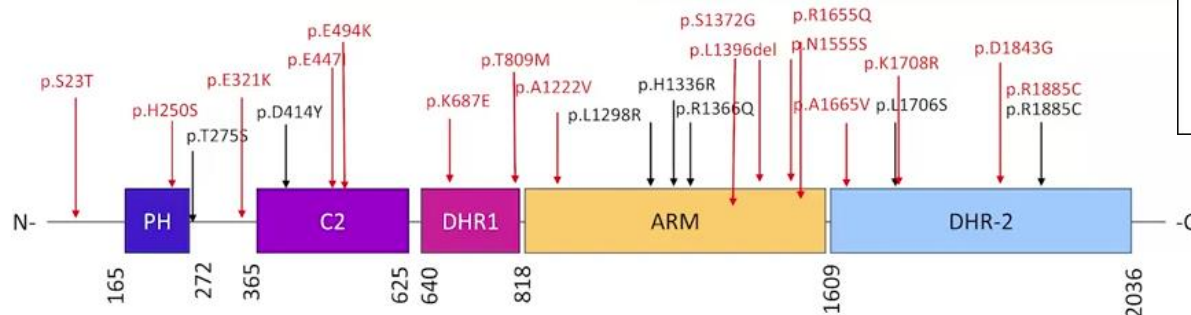
T398M : variant empêchant
la phosphorylation d'Ikaros
=> augmentation de la
liaison à l'ADN

Déficit en DOCK11

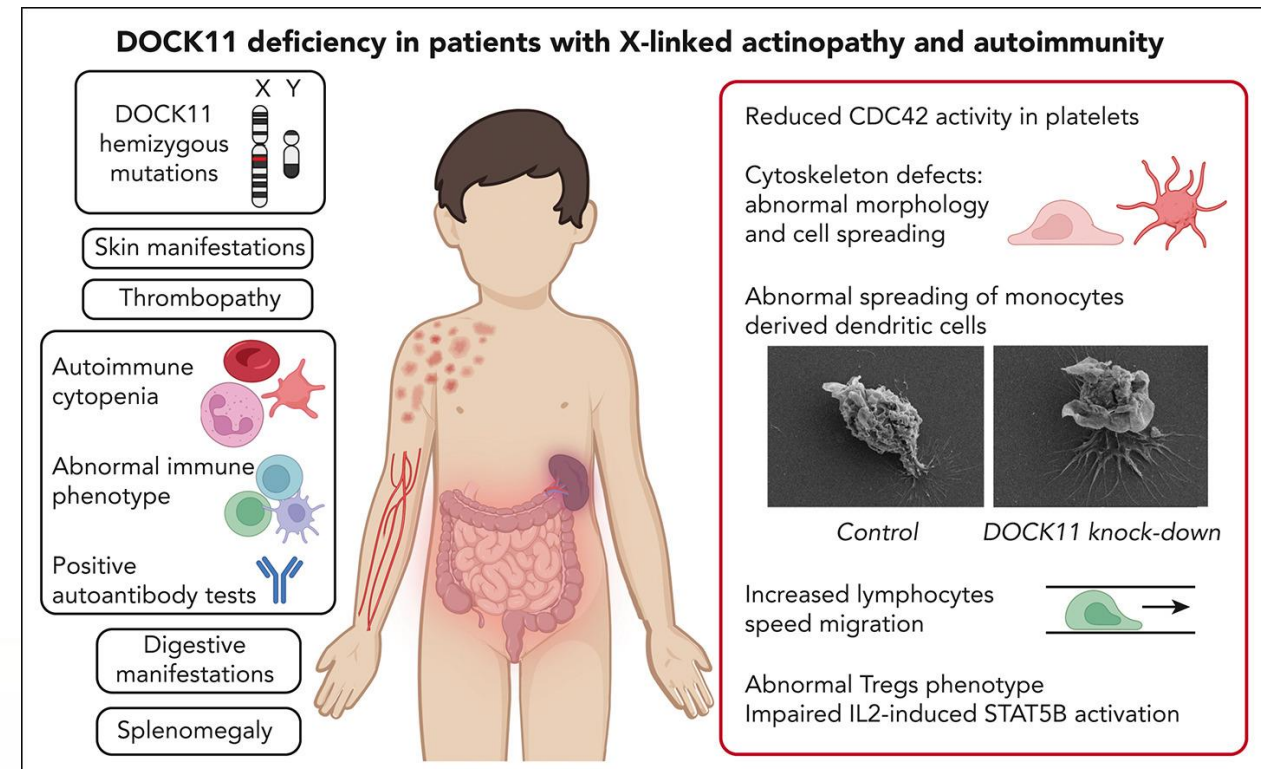
Nouvelle actinopathie liée à l'X

8 patients avec auto-immunité précoce (6 avec CAI dont 3 syndromes d'Evans)

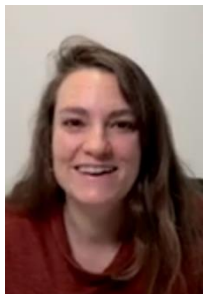
+ cohorte NEJM : 4 patients avec phénotype plutôt auto-inflammatoire



Syndrome d' Evans : E.321K , p.E447K, p.K687E, p.A1222V, p.S1372G, p.A1665V, p.R1885C
 Syndrome Auto-inflammatoire : p.S23T, p.K687E, p.T809M, p.N1555S, p.K1708R
 Maladie inflammatoire du tube digestif : p.S23T, p.H250S, p.R1655Q, p.D1843G (+mastocytose)
 Polyarthrite déformante : p.E494K
 Meningo-encéphalite : p.L1395del



De nombreux nouveaux variants en cours de validation fonctionnelle (Dr C. Boussard, Laboratoire F. Rieux-Laucat, institut Imagine)



Un patient traité par HSCT => normalisation des paramètres immunologiques mais rechute digestive à 1 an
 Rôle de DOCK11 dans les cellules non-hématopoïétiques ?

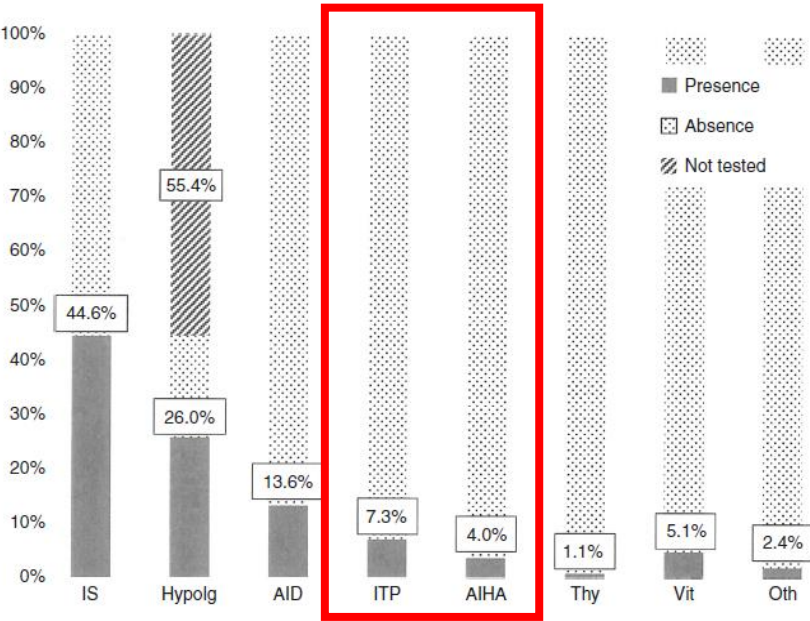
Syndrome de Kabuki

Variants dans KMT2D (AD) ou KDM6A (XL)

- Déficience intellectuelle,
- anomalies musculo-quelettiques
- Défaut de croissance
- faciès caractéristique

Prévalence estimée : 1/32000

Une susceptibilité importante aux manifestations immunopathologiques



Autoimmune cytopenia and Kabuki syndrome in paediatrics: Insights in 11 patients

Chloé Bianchi¹ | Henri Margot² | Helder Fernandes¹ | Marlène Pasquet³ | Laurence Priqueler⁴ | Frédérique Roy-Peaud⁵ | Frédéric Bauduer⁶ | Sophie Bayart⁷ | Nathalie Garnier⁸ | Olivier Fain⁹ | Julien Van Gils² | Sandrine Baron Joly¹⁰ | Fanny Rialland¹¹ | Catherine Paillard¹² | Marianna Deparis¹³ | Anne Lambilliotte¹⁴ | Thierry Leblanc¹⁵ | Mony Fahd¹⁵ | Guy Leverger¹⁶ | Sébastien Héritier¹⁶ | David Geneviève¹⁷ | Frédéric Rieux-Laucat¹⁸ | Capucine Picard¹⁹ | Caroline Neyraud¹ | Nathalie Aladjidi¹

- Série de 11 patients Kabuki avec CAI : 11 ITP et 7 sd d’Evans
- 3 patients avec nouveau diagnostic de Kabuki suite à l’exploration génétique guidée par la CAI

Features	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11
Growth											
Endocrine											
Ears and hearing											
Cranio-facial and dental											
Neurological											
Development											
Musculoskeletal											
Ocular											
Cardiovascular											
Respiratory											
Abdominal											
Genitourinary											
ITP ^a											
ES ^a											
Other IM ^a											
Recurrent ENT infections											
Other infections											
Hypogammaglobulinaemia											

Faut-il aussi explorer les adultes?

20%–50% des cas, secondaire à un lupus systémique ou a une hémopathie maligne

TABLE 1 | Genetic diagnoses in the cohort of 120 adult patients with ES.

Patient #	Gene	Gender	Evans syndrome onset (age)	cDNA mutation	Protein level mutation	CADD	Consequence	Zygosity	Allele frequency (GnomAD)	Clinical features
1	CYBB	M	18	c.925G>A	p.E309K	29	Loss of function	HTZ	8.27e-7	ITP + AIHA CGD
2	TNFAIP3	F	27	Del(6q23.3)	NA	.	Loss of function	HTZ	0	ITP + AIHA Rash, lupus like disease, granulomatosis
3	SLC29A3	M	26	c.1309G>A	G437R	27	Loss of function	HMZ	3.47e-5	ITP + AIHA + AIN H syndrome, type 1 diabetes
4	STAT3	F	21	c.1082A>G	Q361R	25	Gain of function	HTZ	0	ITP + AIHA + AIN Organomegaly, infections, Hypogammaglobulinemia
5	CTLA4	F	21	c.151 C>T	p.R51*	34	Stop gained	HTZ	0	ITP + AIHA Psoriasis, cervical cancer, Hypogammaglobulinemia
6	CTLA4	M	31	c.380A>G	Y127C	26	Loss of function	HTZ	0	ITP + AIN
7	NFKB1	M	48	c.1550delT	p.L517fs	.	Stop gained	HTZ	0	ITP + AIHA + AIN Hypogammaglobulinemia
8	NFKB1	F	24	c.928-2A>G	F310_Q333del	34	Loss of function	HTZ	0	ITP + AIN Hypogammaglobulinemia
9	NFKB1	F	29	c.899_900dupT	p.DF300fs	1	Stop gained	HTZ	0	ITP + AIHA Hypogammaglobulinemia
10	PTPN2	F	20	c.376 T>A	Y126N	28	Loss of function	HTZ	0	ITP + AIHA + AIN
11	DDX41	M	31	c.490C>T	R164W	23	Unknown	HTZ	1.47e-4	ITP + AIHA Nodular lymphocyte- predominant Hodkin lymphoma DLBCL
12	PIK3CG	M	18	c.2207T>C	V736A	24	Unknown	HMZ	2.48e-6	ITP + AIHA Crohn disease, alopecia areata
13	MYH9	M	30	c.4270G>A	D1424N	29	Missense	HTZ	0	ITP + AIHA Deafness
14	GBA	F	19	c.1226A>G c.[1448 T>C; 1483G>C; 1497G>C]	p.N409S p.[L483P; A495P; V499=]	.	Loss of function	Compound HTZ	8.05e-06	ITP + AIN Splenomegaly

120 patients => WES

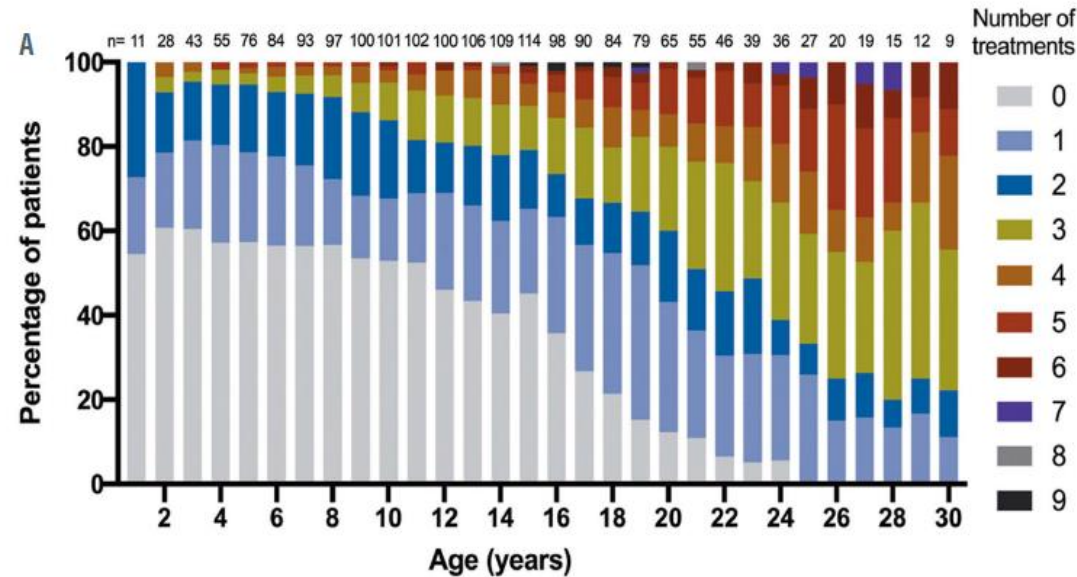
➤ 10% (n=12) avec un diagnostic génétique lié à leur ES

- **Diagnostic familial étendu :** autres patients avec manifestations infectieuses et ou auto-immunes (transmission dominante ++)
- **Thérapies ciblés :** un patient avec STAT3^{GOF} traité par JAKi => normalisation splénomégalie et rémission complète de sa CAI

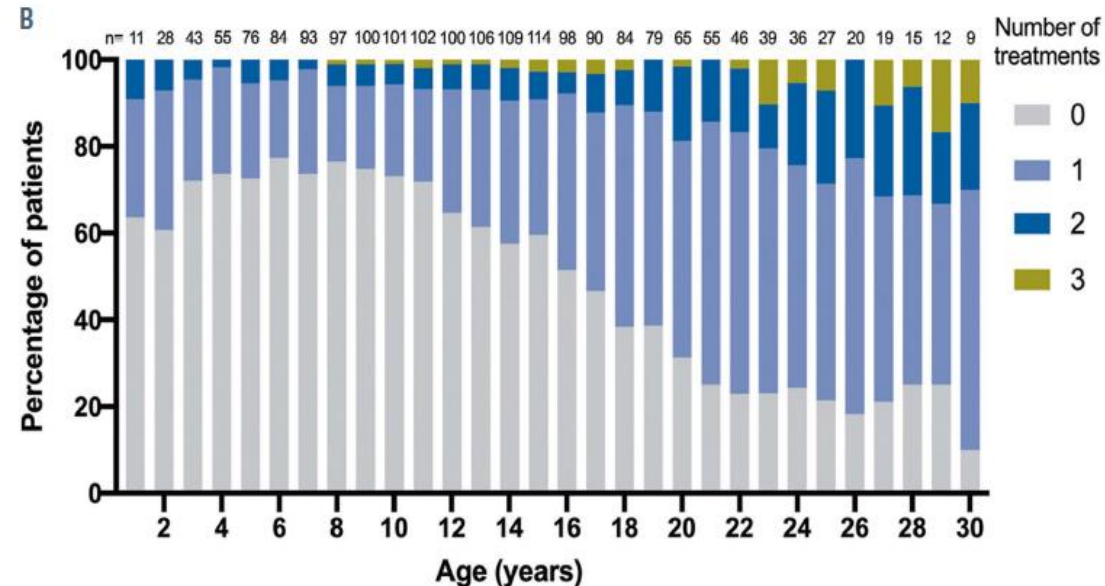
Patient avec cause Génétique significativement plus jeune avec une fourchette d'âge : 18-48 ans

Un fardeau thérapeutique considérable

Traitements
totaux



Traitements
en cours

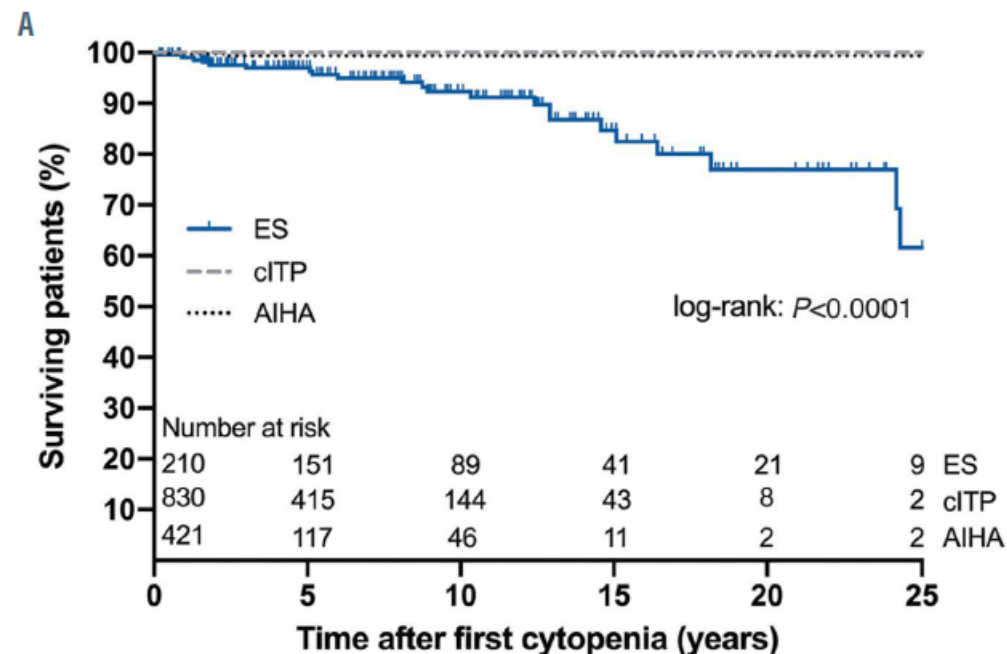


- 77 % (117/151) ont reçu au moins un traitement de deuxième ligne
- Médiane : 2 traitements de 2^e ligne mais variant de 0-9 traitements différents

Traitements les plus utilisés :

- Rituximab (n=79; 52%)
- Azathioprine (n=55; 36%)
- Splenectomie (n=36; 24%)
- Mycophenolate (n=29; 19%)

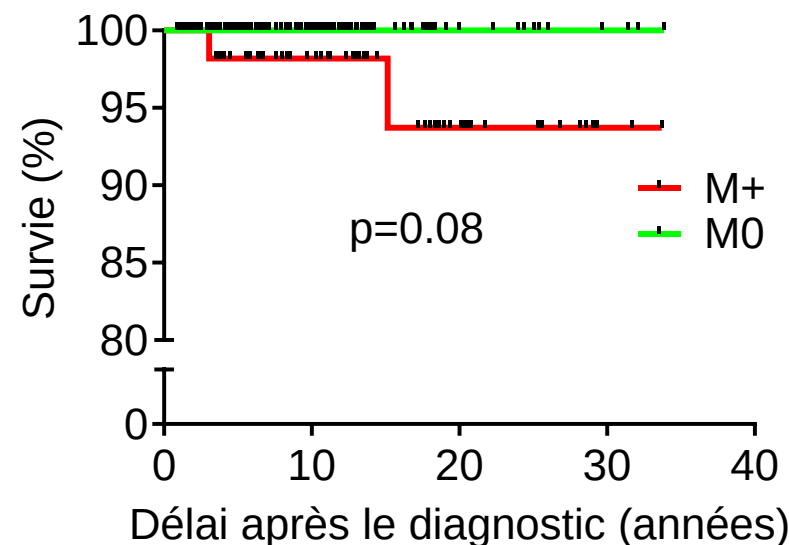
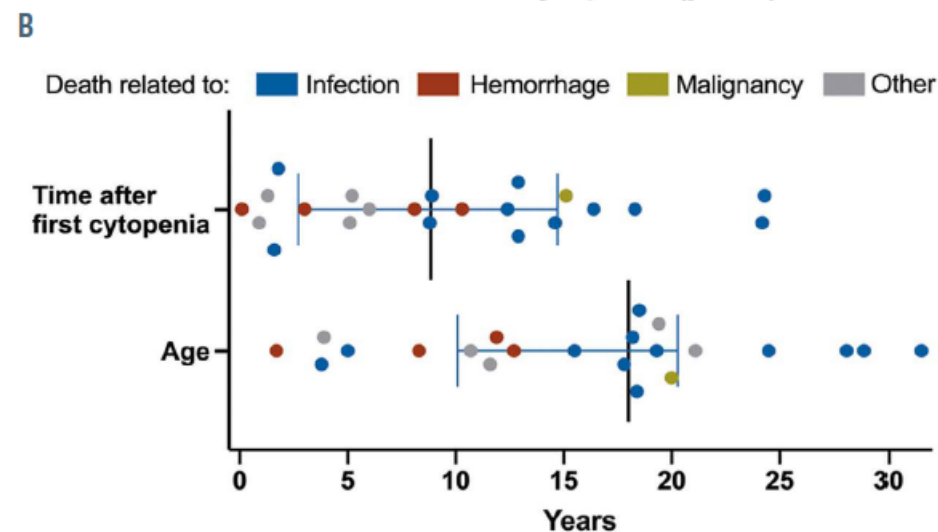
Survie et facteurs associés à la mortalité



Au moment du décès, la majorité des cytopénies étaient sous contrôle

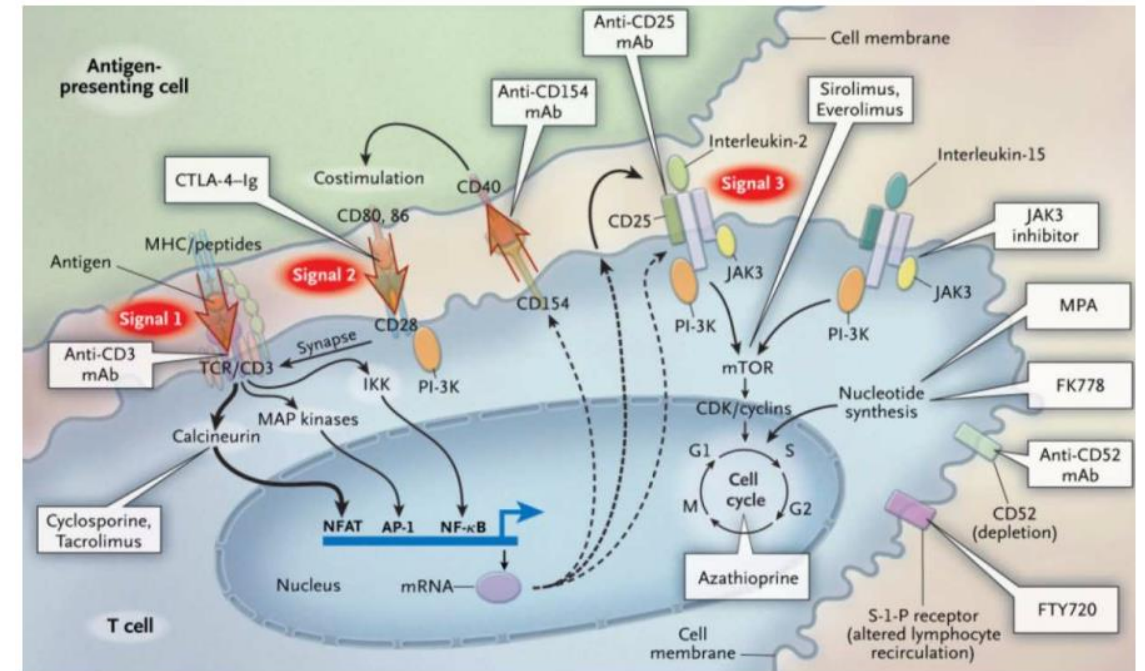
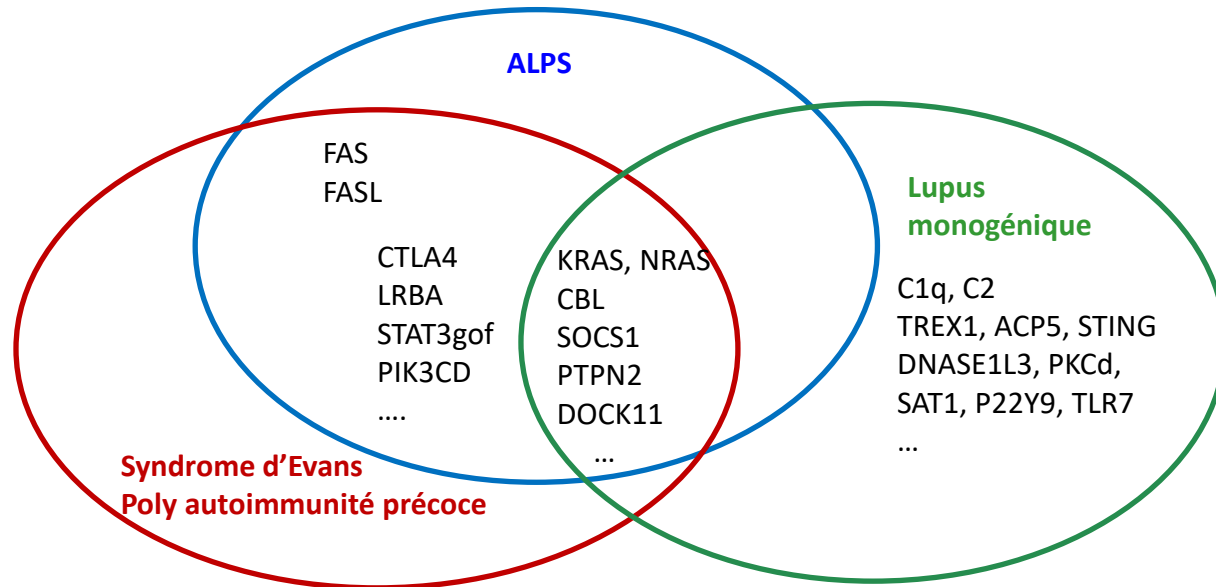
Mortalité liée à la maladie (36%), le traitement (9%) ou les deux (55%)

Infections : cause la plus fréquente de mortalité (n=12, 52%)



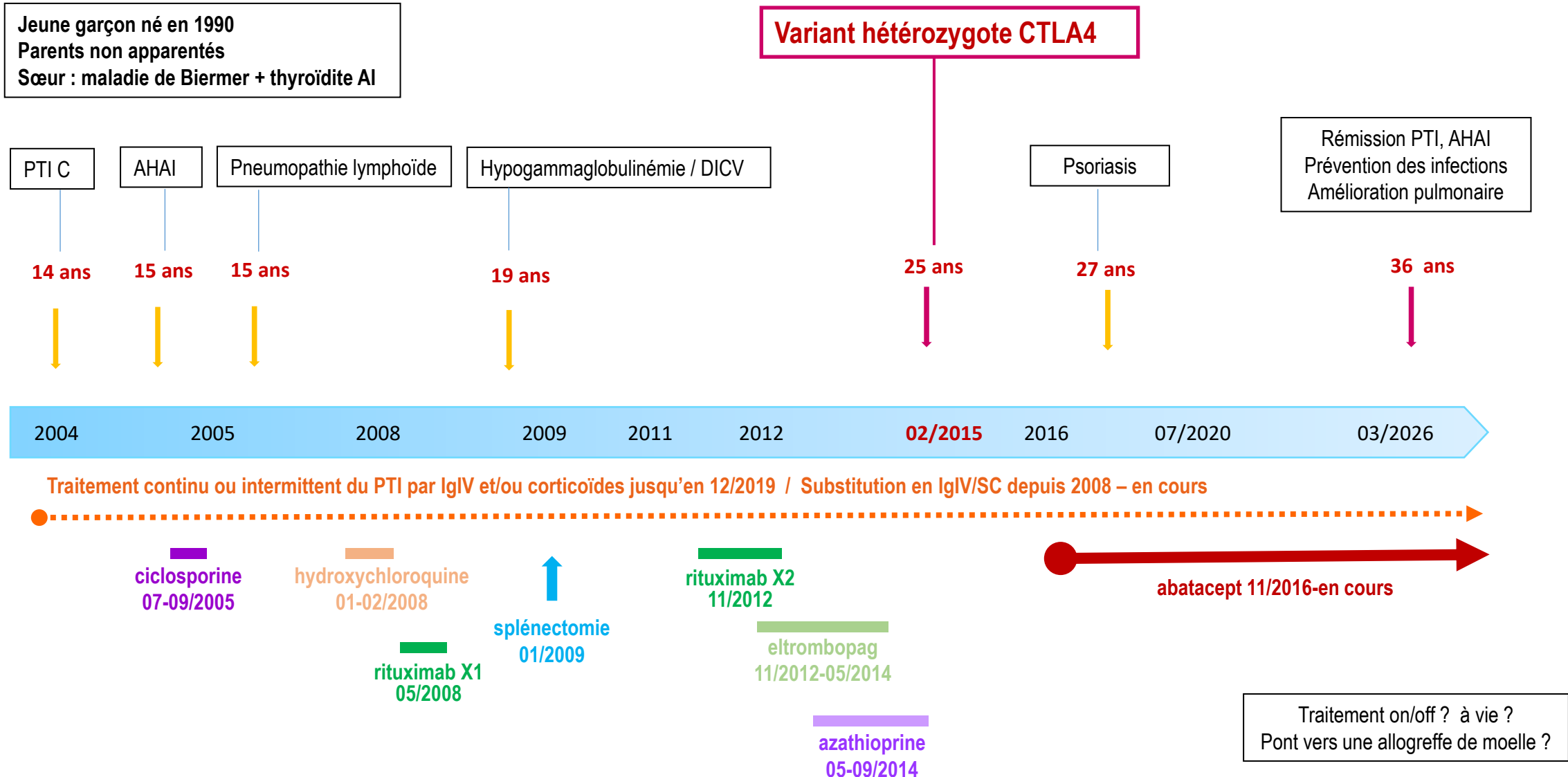
Revoir cette diapo

Les enjeux sont d'identifier chez chaque patient avec pSE la physiopathologie et une cible thérapeutique pour améliorer le pronostic à l'adolescence et à l'âge adulte



Halloran et al, NEJM 2004

De la génétique au traitement ciblé



27 patients de la cohorte ont pu recevoir une thérapie ciblée

Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome

Kleeman et al, Haematologica 2017

Abatacept is useful in autoimmune cytopenia with immunopathologic manifestations caused by CTLA-4 defects

Dhunputh et al, Blood 2023

A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3Kδ inhibitor leniolisib for activated PI3Kδ syndrome

Vyanka Redenbaugh et al, Frontiers 2021

JAK inhibitor treatment for inborn errors of JAK/STAT signaling: An ESID/EBMT-IEWP retrospective study

Fischer et al, JACI 2024

Voie	Gènes	Traitement ciblé	Nombre de patients	
Apoptose	<i>FAS</i>	Sirolimus	7/13	
CTLA4	<i>CTLA4, LRBA</i>	Abatacept	14/16	
JAK-STAT	<i>STAT3, SOCS1, PTPN2</i>	Inhibiteurs JAK	5/19	
PI3K	<i>PIK3CD</i>	Leniolisib	1/1	

TO THE EDITOR:

Abatacept is useful in autoimmune cytopenia with immunopathologic manifestations caused by CTLA-4 defects

C. Dhunpath,^{1,2} S. Ducassou,^{1,2} H. Fernandes,² Capucine Picard,^{3,4} Frédéric Rieux-Laucat,⁴ J.-F. Viillard,⁵ E. Lazaro,⁵ O. Hermine,⁶ M. Jouvray,⁷ I. Machelard,⁸ A. Lambilliotte,⁹ M. Malphettes,¹⁰ D. Moshous,¹¹ B. Neven,^{11,4} A. Gauthier,^{12,13} N. Garnier,¹² T. Leblanc,¹⁴ J. Landman-Parker,¹⁵ G. Leverger,¹⁵ and N. Aladjidi^{1,2}

- **9 patients : 5 CTL4, 3 LRBA, 1 DEF6**
- **20 mg/kg IV / 15 jours jusqu'à rémission des MIP**
- **Suivi 4 ans après introduction abatacept**
- **6/9 RC AHAI et PTI, bonne tolérance, durée ? Préparation allogreffe ?**

Conclusions/Perspectives

- **Le rendement diagnostique génétique du syndrome d'Evans pédiatrique reste élevé (~33 %)**
 - Malgré une fréquence inférieure à celle rapportée en 2019, probablement liée à une classification plus stricte des variants.
- **L'interprétation génétique est évolutive :**
 - Les VSI représentent un enjeu majeur nécessitant des études fonctionnelles et une réévaluation régulière ;
 - L'absence de diagnostic aujourd'hui n'exclut pas une cause génétique, notamment avec la découverte continue de nouveaux gènes (>20 PID associés au pSE décrits à ce jour).
- L'identification des anomalies génétiques et **leur caractérisation fonctionnelle** permettent de décrypter les **mécanismes physiopathologiques** impliqués dans la rupture de tolérance immunitaire, d'identifier des voies moléculaires communes et de **développer de nouvelles thérapies ciblées**.
- **Le séquençage du génome (PFMG2025) devrait devenir un outil central du parcours diagnostique**, pour les patients sans cause génétique retrouvée avec les outils conventionnels.

Remerciements

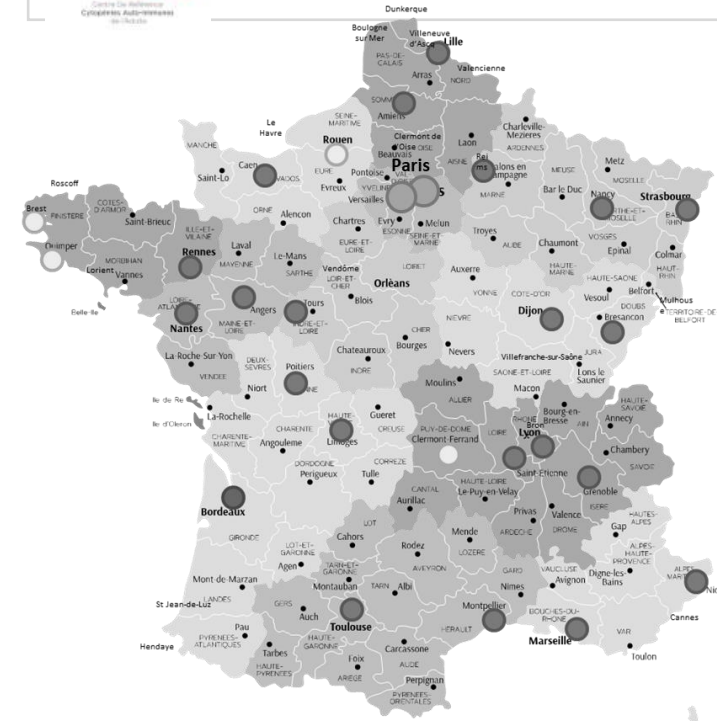
Remerciements



Helder Fernandes, Charlotte Durand Teyssier, Emma Cohendy, Maria Merched
Thomas Pincez, Jerome Granel, Caroline Neyraud, Stéphane Ducassou,
Sébastien Héritier, Mony Fahd, Aurélia Halimi, Guy Leverger, Thierry Leblanc



Bertrand Godeau, Marc Michel, et toutes les équipes adultes des 30 CHU
Médecine interne, hématologie, rhumatologie, néphrologie...



**Toutes les équipes
des 30 CHU**

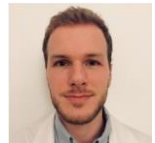
www.cerevance.org



Laboratoire du CEDI, Institut IMAGINE, PFMG 2025



Capucine Picard
Jérémie Rosain
Frédéric Rieux Laucat,
Aude Magerus
Mathieu Fusaro,
Maud Tusseau
Jérôme Hadjadj,
Etienne Cricks
Bénédicte Neven,
Despina Moshous,
Alain Fischer



Régis Peffault de Latour
Amélie Marouane

