



La maladie liée aux IgG4: une cause possible d'ictère obstructif

La maladie liée aux immunoglobulines de type G4 (ML-IgG4) est reconnue depuis le début des années 2000 comme une entité regroupant un ensemble de maladies inflammatoires à caractéristiques histopathologiques communes. Pouvant atteindre quasiment tous les organes et tissus, elle se manifeste le plus souvent de manière subaiguë chez des hommes de plus de 50 ans, sous forme de masse ou d'agrandissement diffus des organes atteints. L'aspect histopathologique est celui d'une infiltration lymphoplasmocytaire à prédominance de plasmocytes IgG4 positifs et d'une fibrose progressive. Ses caractéristiques cliniques et radiologiques peuvent rendre difficile la distinction avec un processus tumoral. La maladie répond bien à un traitement systémique de glucocorticoïdes, avec toutefois un haut taux de récives après l'arrêt du traitement.

VIGNETTE CLINIQUE

Nous présentons le cas d'une femme de 70 ans, sans antécédent notable, qui est adressée à l'hôpital par son médecin de famille en raison d'un ictère indolore associé à une

perturbation globale des tests hépatiques, sans syndrome inflammatoire, et un diabète nouvellement diagnostiqué. Une cholangio-IRM montre une dilatation des voies biliaires intrahépatiques et du cholédoque, avec un hydrops vésiculaire, une dilatation irrégulière du canal cystique et une sténose au niveau de la tête du pancréas, suspecte de tumeur, sans lésion intrapancréatique (figure 1).

Une cholangio-pancréatographie rétrograde (ERCP) est réalisée avec la mise en place d'un stent au niveau de la sténose. La cytologie du brossage ne permet pas d'orienter le diagnostic. Le bilan d'extension par tomographie (CT) thoraco-abdomino-pelvienne ne montre pas de lésion suspecte à distance ni d'adénopathie. Une tomographie par émission de positrons (PET-CT) montre un discret rehaussement hépatique mis en lien avec la cholestase, et une discrète captation hétérogène du pancréas, non spécifique. Un processus malin est suspecté. Une duodéno pancréatectomie selon Whipple est pratiquée, dont l'examen anatomopathologique révèle non pas une atteinte de type néoplasique, mais de type inflammatoire.

Rev Med Suisse 2015; 11: 813-9

M. Moreillon
P. Yan
G. Buss
P.-A. Bart

IgG4-related disease: a possible cause of obstructive jaundice

Immunoglobulin G4 related disease (IgG4-RD) has been recognized since early 2000s as an entity comprising a set of inflammatory diseases with common histopathological features. The disease may affect almost all organs and tissues, and often occurs in a subacute fashion in males over 50 years as a mass or diffuse enlargement of affected organs. The histopathological appearance is characterized by a lymphoplasmacytic infiltration with predominantly IgG4-positive plasma cells and progressive fibrosis. Its clinical and radiological features can make the distinction with a malignancy difficult. The disease responds well to systemic glucocorticoids however with a high rate of recurrence after treatment discontinuation.

INTRODUCTION

L'association entre pancréatite sclérosante (ou pancréatite auto-immune de type I) et taux élevé d'immunoglobulines G4 (IgG4) a été décrite la première fois en 2001.¹ Depuis lors, un nombre croissant de maladies inflammatoires a rejoint cette nouvelle entité, appelée *IgG4-related disease* ou «maladie liée aux IgG4» (ML-IgG4) (tableau 1).²⁻⁵ La ML-IgG4 rassemble donc des atteintes inflammatoires de divers organes autour d'une entité nosologique commune, de façon un peu analogue à la sarcoïdose. Les caractéristiques cliniques, paracliniques et histopathologiques de la ML-IgG4 ont fait l'objet d'un consensus international adopté en

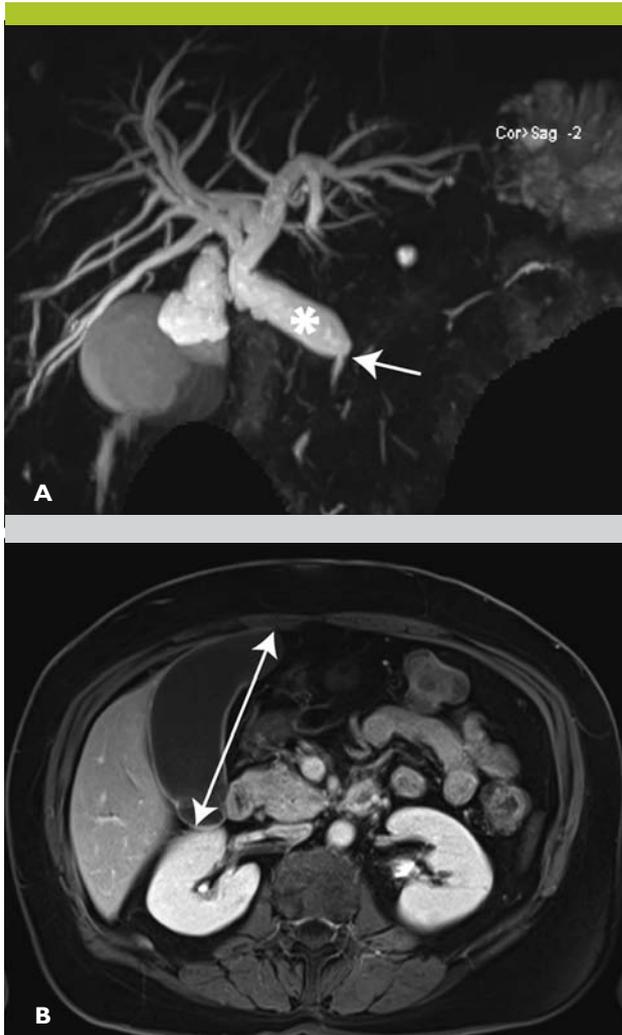


Figure 1. Cholangio-IRM correspondant au cas de notre vignette clinique

A. Dilatation des voies biliaires intrahépatiques ainsi que du cholédoque (astérisque), avec une sténose au niveau de la tête du pancréas montrant une image en saut de calibre (flèche). **B.** Image d'hydrops vésiculaire (flèche double).

(Remerciements au Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, et au Service de médecine nucléaire, CHUV, Lausanne).

2011.^{6,7} Le terme ML-IgG4 devrait dès lors remplacer les autres terminologies anciennement utilisées pour les pathologies décrites dans le **tableau 1**.⁵ Quoique relativement récente, la ML-IgG4 a fait l'objet de plusieurs revues dans la littérature,^{4,8-12} et de nombreuses études sur sa physiopathologie, son suivi et son traitement sont en cours.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La maladie peut toucher un ou plusieurs organes de manière synchrone ou différée, sous forme de masse ou d'agrandissement diffus des organes atteints. L'aspect histopathologique est celui d'une infiltration lymphoplasmocytaire et d'une fibrose progressive. Les organes les plus souvent touchés sont le pancréas, les voies biliaires, les glandes salivaires, les glandes lacrymales, les ganglions médiastinaux, le rétropéritoine, l'aorte, les poumons et les

Tableau 1. Diverses maladies maintenant regroupées sous le nom de «maladie liée aux immunoglobulines de type G4 (IgG4)»
(Adapté de Perez et coll.²).

Organe(s) atteint(s)	Nom de maladie
Aorte	• Anévrisme aortique inflammatoire
Artères	• Périarite/périartérite
Glandes salivaires et lacrymales	• Maladie de Mikulicz
Glandes submandibulaires	• Tumeur de Küttner
Médiastin	• Médiastinite sclérosante
Méninges	• Pachyméningite hypertrophique idiopathique
Mésentère	• Mésentérite sclérosante
Organes multiples	• Fibrosclérose multifocale • Pseudotumeur inflammatoire
Pancréas	• Pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire • Pancréatite auto-immune
Peau	• Pseudolymphome cutané
Région cervicale (tissus mous)	• Fibrose cervicale idiopathique
Reins	• Néphrite tubulo-interstitielle idiopathique (NTI) • NTI hypocomplémentémique avec dépôts tubulo-interstitiels extensifs
Rétropéritoine	• Fibrose rétropéritonéale
Sinus et cavité nasale	• Fibrose éosinophile angio-centrique
Thyroïde	• Thyroïdite de Riedel
Voies biliaires	• Cholangite sclérosante

reins.¹² Des atteintes d'organes multiples sont par ailleurs retrouvées dans 60 à 90% des cas.^{13,14} Par exemple, l'atteinte pancréatique est accompagnée d'atteintes d'autres organes dans 49 à 80% des cas, notamment des adénopathies médiastinales ou abdominales, des atteintes des voies biliaires, des glandes salivaires ou des glandes lacrymales.¹⁵ Les différents organes atteints et la présentation clinique de la ML-IgG4 ont été énumérés dans une excellente revue publiée en 2014 par Brito-Zerón et coll.¹⁶ Le recensement effectué dans ce travail indique que pratiquement tous les organes et tissus peuvent être atteints.

Les manifestations cliniques sont le plus souvent subaiguës, sous forme d'atteintes lentement progressives d'un ou de plusieurs organes. Parfois, le patient est asymptomatique. Le diagnostic peut se faire de manière fortuite par la découverte d'anomalies radiologiques (mise en évidence d'adénopathies, par exemple) ou histopathologiques caractéristiques. Des anomalies de laboratoire de type allergique (élévation du taux sérique d'IgE totales, et du compte de cellules éosinophiles circulantes) peuvent être associées dans environ 40% des cas, avec un cycle saisonnier similaire à celui des pathologies allergiques comme l'asthme bronchique et la rhinite allergique aiguë.¹⁷ Une perte de poids peut aussi être observée lors d'atteintes d'organes multiples.

L'évolution lentement progressive de la ML-IgG4 et la



présence fréquente de «masses» à l'imagerie peuvent la faire confondre avec un processus néoplasique, par exemple dans le contexte d'un ictère obstructif indolore, comme décrit dans notre vignette clinique. Il est évidemment important de ne pas confondre ces entités, qui ont des caractéristiques histopathologiques distinctes, et dont le traitement et l'évolution sont drastiquement différents.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les informations épidémiologiques sont encore maigres, d'une part, en raison de la rareté de la maladie et d'autre part, en raison de sa reconnaissance récente, ce qui entrave la comparaison avec des observations antérieures. Une analyse récente de la littérature rapporte un âge moyen au moment du diagnostic de 61,4 ans, avec une nette prédominance masculine (73%).¹⁶ Les atteintes de la région de la tête et du cou semblent néanmoins faire exception et ont une distribution égale entre les sexes.¹⁸ Toutefois, 74% (2621/3543 patients) des cas rapportés dans cette revue proviennent du Japon, parce que la maladie y est potentiellement plus fréquente, et parce qu'elle y est plus fréquemment citée, ayant initialement été décrite dans ce pays. Des estimations faites sur la population japonaise indiquent une incidence de 0,28-1,08:100 000 personnes, avec 336 à 1300 nouveaux cas diagnostiqués par année entre 2003 et 2009.^{5,19} Les données de prévalence et d'incidence de la maladie dans d'autres régions du globe ne sont pas encore disponibles.

PATHOGENÈSE

IgG4

Le taux sérique d'IgG4 est fréquemment augmenté dans les cas de ML-IgG4 (habituellement $\geq 1,35$ g/l, alors que les valeurs normales pour IgG4 dans notre laboratoire vont de 0,011 à 1,040 g/l). En revanche, la relation causale entre les IgG4 et les symptômes ou les lésions tissulaires retrouvés dans la ML-IgG4 reste à démontrer. Ainsi, actuellement, on ne sait pas si les IgG4 sont directement ou indirectement impliquées dans les caractéristiques histopathologiques de la maladie décrites dans le **tableau 2** et illustrées dans la **figure 2**.⁶

Les hypothèses actuelles suggèrent que l'augmentation du taux sérique d'IgG4 pourrait n'être qu'une conséquence, voire un marqueur de la maladie, plutôt que sa cause. Les IgG4 représentent moins de 5% des IgG totales chez les

Tableau 2. Caractéristiques histopathologiques de la maladie liée aux immunoglobulines de type G4 (IgG4)

(Selon réf.⁶).

- Infiltrat lymphoplasmocytaire avec prédominance de plasmocytes IgG4 positifs et de lymphocytes T CD4⁺
- Fibrose façonnée de manière «storiforme»*
- Phlébites obstructives

* Désigne un motif en *roue de carrosse* avec un centre parfois spiralé, et des bandes de fibrose émanant de celui-ci avec une trame irrégulière emmêlée ressemblant un peu à celle d'une *natte de paille*.

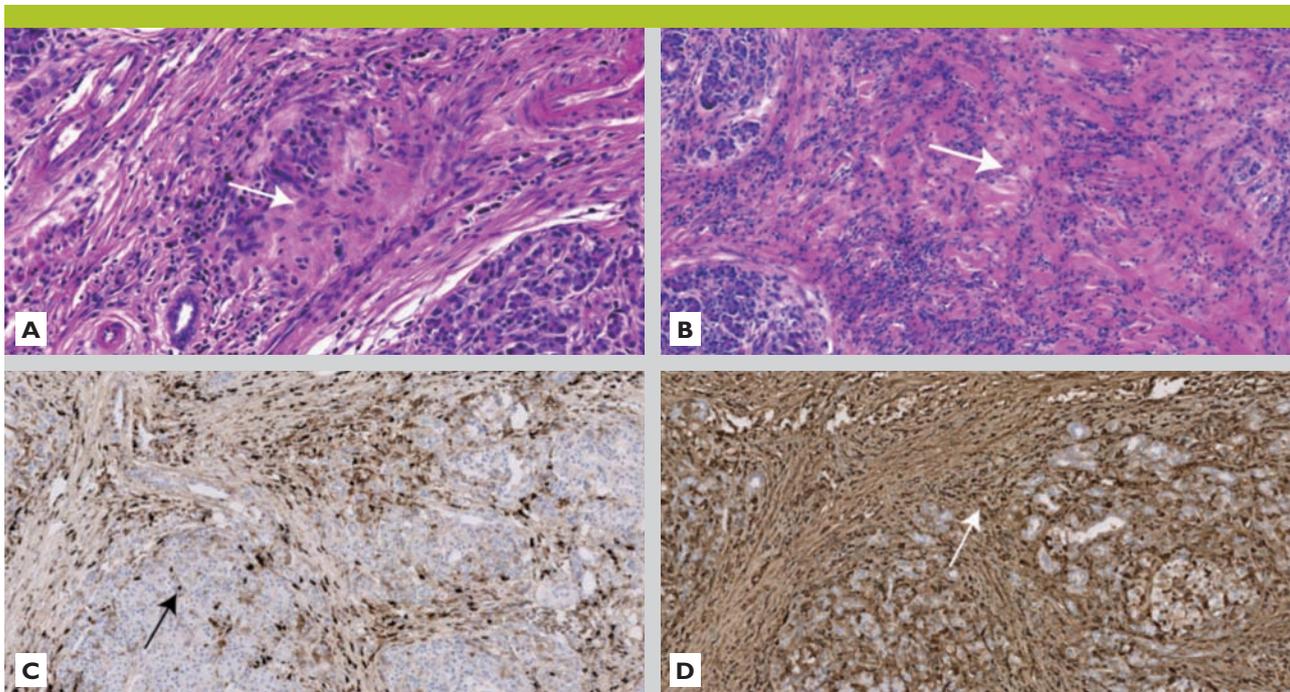


Figure 2. Caractéristiques histopathologiques de la maladie liée aux immunoglobulines de type G4 (IgG4)

Prélèvement tissulaire de pancréas. **A.** Coloration hématoxyline éosine, agrandissement 20x. Remaniement fibro-inflammatoire chronique lymphoplasmocytaire, avec image de phlébite oblitérante (flèche). **B.** Coloration hématoxyline éosine, agrandissement 10x. Fibrose en aspect storiforme (flèche), désignant un motif en *roue de carrosse* avec des bandes de fibrose émanant d'un point central et une trame irrégulière emmêlée ressemblant un peu à celle d'une *natte de paille*. **C.** Examen immunohistochimique avec marquage pour IgG4 (flèche), agrandissement 10x. **D.** Examen immunohistochimique avec marquage pour IgG (flèche), agrandissement 10x. Rapport IgG4/IgG augmenté entre l'image **C** et l'image **D**. (Remerciements à l'Institut universitaire de pathologie du CHUV à Lausanne).



personnes en bonne santé et ont des spécificités qui leur sont propres. Premièrement, des différences dans la séquence en acides aminés de leur fragment Fc réduiraient leur susceptibilité à interagir avec le complément et les récepteurs Fc des cellules du système immunitaire. Elles sont donc peu ou pas pro-inflammatoires.^{20,21} Deuxièmement, les ponts disulfures entre leurs domaines variables Fab sont faibles. Cette caractéristique leur permet d'échanger leurs chaînes lourdes de façon aléatoire avec d'autres anticorps de la même classe. En conséquence, une même molécule d'IgG4 peut avoir deux bras (Fab) reconnaissant des antigènes différents (chaque bras est monovalent), plutôt que deux bras reconnaissant le même antigène comme pour les anticorps divalents. Cette monovalence explique le fait que les IgG4 ne forment pas de complexes immuns.²²

Enfin, les IgG4 sont capables de se lier aux fragments Fc des autres IgG et opèrent alors comme un facteur rhumatoïde inactif pouvant contribuer à leurs propriétés plutôt anti-inflammatoires.²³ Ces caractéristiques soulignent une composante potentiellement anti-inflammatoire qui est plutôt contre-intuitive en regard des symptômes et des atteintes organiques de type inflammatoire.

Une réponse Th2 à un processus inflammatoire primaire

Trois hypothèses physiopathologiques (non exclusives) de la ML-IgG4 sont actuellement envisagées.

- La *première* implique un «mimétisme moléculaire». Le *primum movens* serait une «hyperréaction» du système T-helper 1 (Th1) à des pathogènes porteurs d'antigènes mimant des molécules de l'hôte, générant des auto-anticorps et une inflammation du ou des organes «imités». Par exemple, l'anhydrase carbonique alpha d'*Helicobacter pylori* a une homologie avec l'anhydrase carbonique II de l'humain.²⁴ Cette réaction inflammatoire exubérante entraînerait une réaction anti-inflammatoire exubérante par le système T-helper 2 (Th2), dont les caractéristiques habituelles sont, entre autres, les manifestations atopiques et la fibrose.
- La *deuxième* relève de l'auto-immunité primaire, avec la découverte d'auto-anticorps dans les cas de ML-IgG4 (par exemple, des anticorps antilactoferrine, anti-anhydrase carbonique II et IV, anti-amylase alpha, *anti-heat shock protein 10*, *anti-plasminogen-binding protein*, *anti-pancreatic secretory trypsin inhibitor*). Ces anticorps ne sont ni spécifiques ni diagnostiques, mais peuvent avoir une cible commune dans les tissus atteints.^{8,13}
- La *troisième* hypothèse implique une prédisposition génétique. Des études montrent un lien entre certains cas de pancréatites auto-immunes, la ML-IgG4 et les antigènes d'histocompatibilité DRB1*0405, DOB1*0401,²⁵ ainsi que des polymorphismes nucléotidiques pour des gènes encodant l'antigène 4 associé au lymphocyte T cytotoxique, pour le TNF α et le *Fc receptor-like 3*.²⁶⁻²⁸

Dans les trois cas, une exposition soutenue ou répétée à un antigène peut induire une réponse immunitaire cellulaire de type Th2, responsable de la cascade : activation des cellules T régulatrices (production d'interleukine 10), production d'IgG4 et de TGF- β , promotion de la fibrose.²² Toutefois, le rôle spécifique des cellules T et B dans la ML-IgG4 reste à approfondir. D'autre part, une éosinophilie et

un taux augmenté d'IgE, aussi stimulés par les cytokines des cellules Th2, ainsi qu'une augmentation de la prévalence de rhinite allergique et d'asthme bronchique, sont retrouvés chez environ 40% des patients avec une ML-IgG4,¹⁷ ce qui peut laisser supposer un terrain atopique.

IMAGERIE

L'imagerie, comme on peut le voir chez notre patiente (figure 1), est généralement non spécifique, montrant des processus d'infiltration fibro-inflammatoire diffuse ou focale du ou des organes atteints, ne permettant souvent pas une distinction claire entre une ML-IgG4 et un processus néoplasique.⁴ La combinaison de différents types d'imagerie selon l'organe atteint (par exemple, CT, IRM, ERCP, cholango-pancréatographie par résonance magnétique) peut donner des informations complémentaires.²⁹ Des études montrent la grande sensibilité de la tomographie par émission de positrons utilisant comme radiomarqueur le fluorodésoxyglucose (¹⁸FDG-PET) dans l'évaluation de la distribution de la maladie, et encourageant le recours à cet examen avant le début du traitement.³⁰

DIAGNOSTIC

Une ML-IgG4 doit être suspectée en cas de pancréatite d'origine indéterminée, de cholangite sclérosante, de tuméfaction bilatérale des glandes salivaires ou lacrymales, de fibrose rétropéritonéale, de pseudotumeur de l'orbite ou de ptose (tableau 1).¹¹ La probabilité d'avoir une ML-IgG4 augmente en cas de taux sérique d'IgG4 élevé, de symptômes allergiques, ou de processus fibrotique.¹¹ Outre l'examen clinique, le diagnostic repose donc sur des données paracliniques associant le dosage des immunoglobulines (IgG4 sériques $\geq 1,35$ g/l), l'imagerie et surtout l'aspect histopathologique des prélèvements tissulaires. Carruthers et coll. ont étudié l'utilité diagnostique du taux sérique d'IgG4 dans la ML-IgG4.³¹ Malgré une sensibilité de 90% et une valeur prédictive négative de 96% pour le diagnostic de ML-IgG4, sa spécificité (60%) et sa valeur prédictive positive (34%) sont faibles, du fait que d'autres conditions peuvent être associées à une augmentation des IgG4. De plus, le taux est faussement bas chez presque 25% des patients atteints de ML-IgG4.³² Le taux sérique d'IgG4 n'est donc pas diagnostique, mais il parle en faveur d'une ML-IgG4 s'il est augmenté, et contre une ML-IgG4 s'il est normal ou bas. Le taux sérique d'IgG4 n'est qu'une composante d'un faisceau d'arguments, qui comprend la clinique, l'imagerie et l'histopathologie.

Les critères proposés pour le diagnostic de la ML-IgG4 sont présentés dans le tableau 3.⁷ La maladie est considérée comme confirmée, probable, ou possible selon le nombre de critères remplis. La présence de thrombophlébites oblitérantes et d'éosinophilie est caractéristique mais inconstante et ne fait donc pas partie des critères diagnostiques.¹²

Le diagnostic différentiel de la ML-IgG4 reste vaste, dépendant de l'organe atteint et du tableau clinique. Il est néanmoins important de la différencier de pathologies infectieuses, malignes (comme les lymphomes), ou d'autres



Tableau 3. Critères diagnostiques pour la maladie liée aux immunoglobulines de type G4 (IgG4)

(Selon réf.⁷).

1. Signes d'organe(s) diffusément ou partiellement agrandi(s), ou sous forme nodulaire
2. Taux sérique d'IgG4 $\geq 1,35$ g/l
3. Examen histopathologique:
 - a) infiltrat lymphoplasmocytaire avec sclérose
 - b) ratio de cellules IgG4+/IgG+ $> 40\%$, et ≥ 10 plasmocytes-IgG4+/HPF

Diagnostic confirmé: 1 + 2 + 3; probable 1 + 3; possible 1 + 2.
HPF: high power field.

maladies inflammatoires comme la sarcoïdose, certaines vasculites (par exemple, la granulomatose avec polyangéite (GPA), anciennement maladie de Wegener; la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, anciennement syndrome de Churg-Strauss), le syndrome de Sjögren ou la maladie de Castleman. Malgré le fait que certaines de ces maladies puissent avoir un taux sérique d'IgG4 augmenté, leur prise en charge est différente.

Enfin, Moutsopoulos et coll.¹¹ proposent de faire d'office un bilan d'extension «postdiagnostique», qui comprend un CT-scan thoraco-abdomino-pelvien, si possible un PET-CT, un dosage ainsi qu'un suivi des marqueurs allergiques (comme le taux sérique d'IgE totales et le compte d'éosinophiles), une recherche de protéinurie (pouvant être le signe d'une néphrite tubulo-interstitielle liée aux IgG4) et un dosage du complément. Ce dernier est typiquement bas en cas de néphrite tubulo-interstitielle et pourrait servir à suivre la réponse au traitement dans ce cas particulier.

TRAITEMENT

Le traitement ne vise pas seulement à contrôler les symptômes aigus. Il vise surtout à prévenir les complications telles que la fibrose, qui est irréversible. En conséquence, une atteinte majeure d'organe, ou une atteinte même mineure d'organe noble, nécessite un traitement immédiat.¹⁰ En particulier, les atteintes de l'aorte avec progression anévrysmale et les ictères obstructifs nécessitent une pose de stent avant de débiter le traitement.¹⁰

A ce jour, il n'existe pas d'étude clinique prospective qui évalue les approches thérapeutiques de la ML-IgG4. Néanmoins, la majorité des patients répond à un traitement de glucocorticoïdes après une ou plusieurs semaines. Les patients asymptomatiques présentant des adénopathies modérées ou des atteintes modérées des glandes salivaires ou lacrymales peuvent simplement être surveillés sans traitement.^{10,11}

Le régime thérapeutique proposé au Japon suite à un consensus^{4,10,33} consiste en une dose de 0,5 à 0,6 mg/kg/j de prednisolone per os pendant deux à quatre semaines avec une diminution progressive de la dose dépendant de l'examen clinique, des résultats de laboratoire et de l'imagerie. Au vu d'un risque de récurrence dans environ un tiers des cas après l'arrêt du traitement,³⁴ le maintien d'une dose d'entretien de prednisolone de 5 à 10 mg/j est recommandé. Le régime thérapeutique proposé par les auteurs américains, étudié dans des cas de pancréatite auto-immune réci-

divante, préconise lui un traitement similaire de 40-80 mg/j de prednisolone per os avec un retrait progressif, voire jusqu'à l'arrêt complet du traitement.³⁵ Masaki et coll.¹⁰ sont en voie de publier un essai clinique prospectif pour établir un régime standard de glucocorticoïdes pour les patients atteints de ML-IgG4. Dans cette étude, la dose initiale de prednisolone per os est de 0,6 mg/kg/j avec une diminution de 10% de la dose toutes les deux semaines pour arriver à une dose d'entretien de 10 mg/j pour un minimum de trois mois.

SUIVI ET ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES

La réponse au traitement doit être confirmée par une imagerie deux à quatre semaines après le début de celui-ci. En cas de mauvaise réponse au traitement, il faut penser à une erreur diagnostique (par exemple, un processus malin), ou à une vraie ML-IgG4 résistant aux glucocorticoïdes. Dans tous ces cas, une réévaluation complète avec imagerie et éventuellement biopsie est nécessaire.¹⁰

Nakatsuka et coll.³⁶ ont mené une étude rétrospective rapportant un lien entre l'hypermétabolisme de la lésion au ¹⁸FDG-PET/CT et l'activité de la ML-IgG4, ce qui permettrait un suivi de l'activité de la maladie et de l'efficacité du traitement. Cette activité se trouve aussi corrélée au taux sérique de récepteur à l'IL-2 (rsIL-2), qui est considéré comme un indicateur d'activation lymphocytaire et est élevé dans plusieurs maladies inflammatoires comme la sarcoïdose. Le taux sérique de rsIL-2 pourrait donc être un biomarqueur de l'activité de la ML-IgG4 moins onéreux que l'évaluation du taux total de glycolyse dans les lésions au ¹⁸FDG-PET/CT, et pourrait alors être fait de manière plus simple et ponctuelle. Le compte cellulaire de plasmablastes IgG4 positifs circulants pourrait aussi être un bon biomarqueur pour le diagnostic, la réponse au traitement et le dépistage de récurrence.³⁷ De plus amples études restent donc nécessaires.

En cas de résistance au traitement par les glucocorticoïdes ou d'intolérance à ces derniers (par exemple, diabète cortico-induit ou ostéoporose), il faut envisager le passage à un traitement alternatif. Les immunosuppresseurs (azathioprine 2-2,5 mg/kg/j, 6-mercaptopurine 1 mg/kg/j, mycophénolate mofétil 750-1000 mg/kg/j, par exemple) ainsi que l'anti-CD20 (*rituximab*) ont été proposés comme alternatives.³⁵ En ce qui concerne l'efficacité de *rituximab* dans la ML-IgG4, une étude clinique interventionnelle multicentrique devrait bientôt être publiée. Ces données, montrant une efficacité de l'agent anticellules B (*rituximab*) dans le traitement de la ML-IgG4,³⁵ laissent à penser qu'une part de la pathogenèse de cette maladie pourrait être liée aux lymphocytes B. De toute manière, le passage à un traitement alternatif doit être adapté à chaque cas particulier et requiert un consensus entre les différentes spécialités médicales intéressées.

PRONOSTIC

Nous n'avons pas encore le recul nécessaire pour établir l'histoire naturelle de la maladie. La morbidité et la mortalité sont liées aux différentes atteintes d'organes et à l'infiltration fibrotique (par exemple, cirrhose hépatique, dia-



bète secondaire en cas d'atteinte pancréatique, fibrose rétro-péritonéale). Un bénéfice est objectivé chez les patients traités, mais le risque de récurrence après l'arrêt du traitement touche environ un tiers des patients.³⁴ Seule une minorité d'entre eux montre une rémission,¹⁰ la majorité ayant une évolution chronique de la maladie.

Le risque de développer un cancer dans les trois à six ans suivant le diagnostic de ML-IgG4 est controversé. Certaines études montrent soit un risque similaire³⁸ (étude prospective) à la population générale, soit un risque augmenté³⁹ (étude rétrospective).

VIGNETTE CLINIQUE (SUITE ET FIN)

Chez notre patiente, la pièce d'histopathologie n'a pas mis en évidence de tumeur, mais est fortement suspecte d'une maladie à IgG4, avec tous les critères histologiques réunis. L'infiltrat inflammatoire est décrit au niveau des coupes du cholédoque, du parenchyme pancréatique, des ganglions lymphatiques et de la paroi de la vésicule biliaire. Le taux sérique d'IgG4 a été dosé par la suite et révèle une valeur discrètement élevée de 0,88 g/l puis, à quatre mois d'intervalle, la valeur s'est élevée à 1,28 g/l. Le diagnostic de ML-IgG4 est donc probable chez cette patiente qui réunit les critères diagnostiques 1+3 selon le **tableau 3**. Compte tenu du diabète et d'autres comorbidités infectieuses surajoutées dont souffrait notre patiente, nous avons pour l'instant préféré différer l'introduction des glucocorticoïdes tout en réalisant un suivi rapproché, clinique, biologique et radiologique.

CONCLUSIONS

La ML-IgG4 est une entité clinique, radiologique et histopathologique qui suscite un grand intérêt auprès des cliniciens et des chercheurs. Elle doit être suspectée face à tout tableau clinique subaigu d'inflammation ou de fibrose avec une apparence radiologique pseudotumorale des organes impliqués. La suspicion est d'autant plus grande si le taux sérique d'IgG4 est augmenté. Le diagnostic est confirmé par un aspect histopathologique caractéristique des biopsies. Le processus physiopathologique de cette maladie n'est pas encore complètement élucidé et doit faire l'objet d'études approfondies, concernant notamment: 1) le lien entre l'histopathologie, l'augmentation du taux sérique d'IgG4, et la quantité augmentée de plasmocytes-IgG4

positifs; 2) le rôle des IgG4 dans la ML-IgG4 et 3) la réponse aux différents traitements proposés.

Remerciements

Nous remercions l'Institut universitaire de pathologie du CHUV à Lausanne pour la mise à disposition des images histologiques. Nous remercions également le Dr Francesco Doenz (Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV) et le Dr Antoine Leimgruber (Service de médecine nucléaire, CHUV) pour l'aide à l'interprétation des images radiologiques, ainsi que les Prs François Spertini (Service d'immunologie et allergie, CHUV) et Philippe Moreillon (Département de microbiologie fondamentale, Université de Lausanne) pour les réflexions partagées quant à la rédaction du manuscrit.

Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > La maladie liée aux immunoglobulines de type G4 (ML-IgG4) touche principalement les hommes de plus de 50 ans et peut atteindre quasiment tous les systèmes d'organes. Il faut donc penser à une ML-IgG4 devant un tableau clinique pseudotumoral
- > Le diagnostic est établi par l'association d'éléments cliniques souvent aspécifiques (organes diffusément atteints ou partiellement agrandis), d'un tableau histopathologique caractéristique (biopsie de ou des organes atteints), et d'un taux sérique d'IgG4 $\geq 1,35$ g/l
- > La maladie répond bien à un traitement systémique de glucocorticoïdes. Il existe néanmoins un taux élevé de récurrences en cas d'arrêt du traitement
- > Divers immunosuppresseurs représentent une alternative en cas de résistance aux glucocorticoïdes

Adresse

Dr Maxime Moreillon
Pr Pierre-Alexandre Bart
Service de médecine interne
Dr Pu Yan
Institut universitaire de pathologie
Dr Guillaume Buss
Service d'immunologie et allergie
CHUV, 1011 Lausanne
maxime.moreillon@chuv.ch
pierre-alexandre.bart@chuv.ch
pu.yan@chuv.ch
guillaume.buss@chuv.ch

Bibliographie

- 1 Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
- 2 Perez Alamino R, Espinoza LR, Zea AH. The great mimicker: IgG4-related disease. *Clin Rheumatol* 2013; 32:1267-73.
- 3 Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-4.
- 4 ** Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
- 5 Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): General concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22:1-14.
- 6 Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.
- 7 Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.
- 8 * Beyer G, Schwaiger T, Lerch MM, Mayerle J. IgG4-related disease: A new kid on the block or an old acquaintance? *United European Gastroenterol J* 2014; 2:165-72.
- 9 Frossard JL, Spahr L, Rubbia-Brandt L, Hadengue A. Maladies biliaires, pancréatiques et systémiques associées aux IgG4. *Rev Med Suisse* 2008;4:1856-8.
- 10 ** Masaki Y, Shimizu H, Sato Nakamura T, et al. IgG4-related disease: Diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan. *J Clin Exp Hematop* 2014; 54:95-101.
- 11 * Moutsopoulos HM, Fragoulis GE, Stone JH. Overview of IgG4-related disease. 2014. (Accessed Nov, 2014, at www.uptodate.com/contents/overview-of-igg4-related-disease?source=search_result&search=Overview+of+IgG4-related+disease&selectedTitle=1)



%7E150)

12 Palazzo E, Palazzo C, Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine* 2014;81:27-31.

13 Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takao-ka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011;46:277-88.

14 Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:140-8; quiz e12-3.

15 Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:425-38.

16 * Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:1203-10.

17 Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1136-39.

18 Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: A cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1812-9.

19 Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012;2012:358371.

20 Tao MH, Smith RI, Morrison SL. Structural features of human immunoglobulin G that determine isotype-specific differences in complement activation. *J Exp Med* 1993;178:661-7.

21 Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, et al. IgG4-related disease and its pathogenesis-cross-talk between innate and acquired immunity. *Int Immunol* 2014;26:585-95.

22 Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is

IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Cur Opin Rheumatol* 2011;23:119-24.

23 Rispens T, Ooievaar-De Heer P, Vermeulen E, et al. Human IgG4 binds to IgG4 and conformationally altered IgG1 via Fc-Fc interactions. *J Immunol* 2009;182:4275-81.

24 Guarneri F, Guarneri C, Benvenega S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: Role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005;9:741-4.

25 Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122:1264-9.

26 Chang MC, Chang YT, Tien YW, et al. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem* 2007;53:1700-5.

27 Umemura T, Ota M, Hamano H, et al. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients. *Gut* 2006;55:1367-8.

28 Umemura T, Ota M, Hamano H, et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:588-94.

29 Lee LK, Sahani DV. Autoimmune pancreatitis in the context of IgG4-related disease: Review of imaging findings. *World J Gastroenterol* 2014;20:15177-89.

30 Ebbo M, Grados A, Guedj E, et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: A retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res* 2014;66:86-96.

31 Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015;74:14-8.

32 Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, et al. Brief Report: Spurious low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:213-7.

33 Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2014; epub ahead of print.

34 Yamamoto M, Takahashi H, Ishigami K, et al. Relapse patterns in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1755.

35 Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: The Mayo Clinic experience. *Gut* 2013;62:1607-15.

36 Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, et al. Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol* 2014;1-22.

37 Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015;74:190-5.

38 Hirano K, Tada M, Sasahira N, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med* 2014;53:171-6.

39 Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012;22:414-8.

* à lire

** à lire absolument