



Article original

La maladie associée aux IgG4 : une entité à plusieurs facettes !

IgG4-related disease: a multifaceted entity!

F Benmediouni*^{1,2}, S Yaméogo², G Maigne², A Aouba²

Résumé

La maladie associée aux immunoglobulines G4 (MA-IgG4) est une entité jeune ayant émergé depuis environ dix ans. C'est une affection caractérisée par un processus fibro-inflammatoire à médiation immunitaire. Nous rapportons 4 nouveaux cas de MA-IgG4 enrichissant le panel épidémio-clinique et reflétant parfaitement l'hétérogénéité de cette entité. Il s'agit d'une étude rétrospective, uni-centrique, conduite dans le service de Médecine Interne du CHU de Caen (France) via la base de données numérique du programme de médicalisation du système Informatique (PMSI), sur une période de 8 ans allant de Janvier 2010 à Janvier 2018. Au total, 4 patients, dont les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques, ont été retenus dans cette étude. Le Patient 1 (P1) présentait un tableau radio-clinique neuro-ophtalmique associant une baisse de l'acuité visuelle avec diplopie, une tuméfaction inflammatoire non douloureuse de la paupière supérieure et une exophtalmie unilatérale gauche. Le P2 présentait quant à lui un tableau radio-clinique endocrinologique et vasculaire fait d'un pan-hypopituitarisme clinique, une hypophysite hypertrophique et une aortite abdominale asymptomatique. Les troisième et quatrième patients (P3 et P4) se présentaient tous les deux avec un

tableau poly-glandulaire exocrine associant dans les deux cas une sécheresse buccale, une hypertrophie bilatérale des glandes sous maxillaires, correspondant à une sous-maxillite hypertrophique, une atteinte pancréatique asymptomatique pseudo tumorale chez le P3, associée à une thrombose de la veine splénique et symptomatique chez le P4, correspondant à un aspect évocateur d'une pancréatite aigüe auto-immune (PAI). Le P3 présentait, en outre, une sinusite maxillaire bilatérale chronique, une rhinite croûteuse, une dysphonie et le P4, une atteinte pulmonaire asymptomatique retrouvée fortuitement lors du bilan d'extension, et une cholangite hypertrophique et sclérosante. L'immunohistochimie, à la recherche de lymphocytes IgG4+ sériques, a été réalisée chez tous nos patients. Elle a montré un ratio IgG4/IgG > 40% dans un cas et un infiltrat lymphoplasmocytaire riche en IgG4 (plus de 10 cellules IgG4 par champ à fort grossissement CFG) dans tous les cas. Le taux d'IgG4 sérique était augmenté seulement chez deux des quatre patients et la CRP était, en général, modérément élevée, chez trois patients. Les anticorps antinucléaires AAN étaient positifs dans deux cas, entre 1/80 – 1/320 mais les antigènes solubles et les Ac anti ADN étaient négatifs. Le reste du bilan immunologique (facteur rhumatoïde, cryoglobulinémie, Ac anti CCP, Ac anti

ECT, Ac anti TRAC, ANCA et ECA) était négatif chez tous les patients. Tous les patients bénéficiaient d'un traitement de 1ère ligne par corticoïdes à dose dégressive sur 12 à 14 mois. Une rechute était observée après une rémission complète dans un cas (P1) et une rémission partielle acquise dans deux cas (P2 et P3). N'ayant pas assez de recul, le traitement n'a pas pu être évalué chez le P4. La rechute chez P1 a été retraitée par du Rituximab (RTX), les rémissions partielles par RTX chez P2 et Azathioprine (AZA) puis RTX chez P3. Le suivi moyen était de 37 mois. Le traitement par RTX était associé à une rémission clinique et radiologique totale (P1) ou une très bonne rémission partielle dans les deux derniers cas (P2 et P3). La maladie liée aux IgG4 (MA-IgG4) est une pathologie de plus en plus reconnue et d'étiologie inconnue. Elle comprend un ensemble de manifestations cliniques, sérologiques et anatomopathologiques spécifiques. Son diagnostic est basé sur des éléments cliniques, histologiques caractéristiques quelque soit l'organe atteint, biologiques (taux sérique d'IgG4 élevé) et radiologiques. Le traitement se résume à des corticoïdes (CTC) +/- Immunosuppresseurs (IS) permettant l'induction d'une rémission et le sevrage cortisonique. Le Rituximab (RTX) est indiqué en cas de corticorésistance, de rechute sous des doses importantes de CTC (généralement > 5mg/j) ou de contre-indications majeures. La MA-IgG4 n'a pas encore révélé tous ses secrets. Des travaux sont donc nécessaires, tant au niveau sérique que tissulaire, afin de mieux comprendre ses mécanismes physiopathologiques et découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Mots-clés : Immunoglobulines G4, (MA-IgG4), Caen, France.

Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a young entity that has emerged about ten years ago. It is characterized by an immune-mediated fibro-inflammatory process. we report 4 new cases of IgG4-RD enriching the epidemiological-clinical panel and reflecting perfectly the heterogeneity of this entity. This is a

retrospective, uni-centric study, conducted in the Internal Medicine department of the CHU de Caen (France) via the digital database of the computer system medicalization program (PMSI), over a period of 8 years from January 2010 to January 2018. A total of 4 patients, with clinical, biological and histological characteristics, were included in this study. Patient 1 (P1) presented a radioclinical neuro-ophthalmic picture associating a decrease in visual acuity with diplopia, painless inflammatory swelling of the upper eyelid and unilateral left proptosis. P2 presented an endocrinological and vascular radioclinical picture consisting of clinical pan-hypopituitarism, hypertrophic hypophysitis and asymptomatic abdominal aortitis.

The third and fourth patients (P3 and P4) both presented with an exocrine poly-glandular picture associating in both cases a dry mouth, a bilateral hypertrophy of the submaxillary glands, corresponding to a hypertrophic submaxillitis, asymptomatic pseudo-tumoral pancreatic involvement in P3, associated with splenic vein thrombosis and symptomatic in P4, corresponding to an aspect suggestive of acute autoimmune pancreatitis (AIP). The P3 also presented chronic bilateral maxillary sinusitis, crusty rhinitis and dysphonia and the P4 an asymptomatic pulmonary involvement found incidentally during the extension examination and a hypertrophic and sclerosing cholangitis. Immunohistochemistry, looking for plasma IgG4+ lymphocytes, was performed in all our patients. It showed an IgG4+ / IgG ratio > 40% in one case and a lymphoplasmacytic infiltrate IgG4+ (more than 10 IgG4+ cells / high-power field) in all cases. Serum IgG4 levels were increased in only two of four patients, and CRP was generally moderately elevated in three patients. Antinuclear antibodies (ANA) were positive in two cases, between 1/80 - 1/320, but soluble antigens and anti-DNA antibodies were negative. Rheumatoid factor, cryoglobulinemia, anti-CCP antibodies, anti-ENA antibodies, anti-TRAK antibodies, ANCA and ACE) were negative in all patients. All patients received first-line corticosteroid treatment at a decreasing dose over 12 to 14 months.

A relapse was observed after complete remission in one case (P1) and acquired partial remission in two cases (P2 and P3). Not having enough follow-up, the treatment could not be evaluated in P4. The relapse in P1 was treated with Rituximab (RTX), the partial remissions by RTX in P2 and Azathioprine (AZA) then RTX in P3. The mean follow-up was 37 months. RTX treatment was associated with total clinical and radiological remission (P1) or very good partial remission in the latter two cases (P2 and P3). IgG4-related disease (IgG4-RD) is an increasingly recognized condition, of unknown etiology. It includes specific clinical, serological and anatomopathological manifestations. Its diagnosis is based on clinical, histological characteristic, regardless of the organ affected, biological (high serum IgG4 level) and radiological elements. Treatment consists of corticosteroids (CTC) +/- Immunosuppressants (IS) allowing the induction of remission and corticosteroid withdrawal. Rituximab (RTX) is indicated in cases of corticosteroid resistance, relapse under large doses of CTC (Generally > 5 mg /day) or major contraindications. MA-IgG4 has yet to reveal all of its secrets. Work is therefore necessary, both at the plasma and tissue level, in order to better understand its physiopathological mechanisms and to discover new therapeutic targets.

Keywords: IgG4-related disease (IgG4-RD), Caen, France.

Introduction

La maladie associée aux immunoglobulines G4 (MA-IgG4) est une entité jeune ayant émergé depuis environ dix ans (1). C'est une affection caractérisée par un processus fibro-inflammatoire à médiation immunitaire. Elle a tendance à former des lésions pseudo-tumorales dans différents organes, de façon synchrone ou métchrone (2). La localisation la plus fréquente est le pancréas (1), organe éponyme de la dénomination ancienne et erronée « pancréatite auto-immune » PAI de la maladie, jusqu'à ce que l'on réalise que cette pathologie, concerne un nombre

progressivement croissant d'organes atteints. Ses associations d'atteintes organiques très variées en font un diagnostic difficile devant des tableaux cliniques très protéiformes mais ayant en commun des caractéristiques sérologiques et histologiques spécifiques qui en permettent le diagnostic (3). Nous rapportons 4 nouveaux cas de MA-IgG4 enrichissant le panel épidémio-clinique et reflétant parfaitement l'hétérogénéité de cette entité.

Méthodologie

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, uni-centrique, conduite dans le service de Médecine Interne du CHU de Caen (France) via la base de données numérique du programme de médicalisation du système Informatique (PMSI), sur une période de 8 ans allant de Janvier 2010 à Janvier 2018.

Sélection des patients et critères diagnostiques

Tous les patients inclus dans cette étude devaient remplir les critères diagnostiques étendus de la MA-IgG4 (1) présentés dans le Tableau 1, ceux d'une maladie probable (présence concomitante d'une part d'une atteinte organique clinique et/ou iconographique et d'autre part de signes histologiques compatibles) ou certaine (présence concomitante surajoutée des manifestations biologiques). Ainsi, les patients avec une maladie seulement classée comme possible, i.e. sans preuve histologique (biopsie négative ou non faite), n'étaient pas retenus dans cette étude. Pour les atteintes organiques non biopsiées, et à condition qu'un autre organe ait montré une histologie diagnostique de MA-IgG4, un bilan d'exclusion d'une autre affection était conduit sur une confrontation clinico-biologique et anatomopathologique avec la réalisation des explorations immunologiques ou infectieuses suivantes selon l'organe concerné: facteur rhumatoïde, cryoglobulinémie, Ac anti-CCP, AAN, Ac anti-ECT, Ac anti-TRAC, ANCA et ECA) sérologies HIV et syphilitique.

Critères de réponse thérapeutique

La réponse au traitement a été évaluée sur des critères

cliniques, biologiques et radiologiques tout au long du suivi. Ainsi, une rémission complète a été définie par une réponse totale au traitement sur l'ensemble des critères, une rémission partielle par une amélioration incomplète, au moins sur l'un des critères et une non-réponse par une absence d'amélioration, voire l'aggravation d'au moins l'un d'eux.

Résultats

Au total, 4 patients, dont les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques sont indiquées dans le Tableau II, ont été retenus dans cette étude. Il s'agissait de 3 femmes et d'un homme dont l'âge moyen était de 60 ans (extrêmes : 51-66 ans). Il s'agissait dans ces quatre cas d'une MA-IgG4 qui répondait aux critères diagnostiques étendus (tableau I), dont deux correspondaient à une maladie certaine et deux autres à une maladie probable.

Trois des quatre patients n'avaient aucun antécédent médico-chirurgical, le quatrième présentait un diabète type II compliqué de micro et macro angiopathies.

Une altération de l'état général était notée chez seulement trois des quatre patients. Elle était non fébrile dans tous les cas, marquée par un amaigrissement et une asthénie dans deux cas, ou un amaigrissement isolé dans un cas. Le tableau clinique des 4 patients était très hétérogène, les organes atteints étant totalement différents hormis une atteinte glandulaire salivaire et une atteinte pancréatique respectivement chez deux d'entre eux (tableau II). L'étude histologique était réalisée sur biopsies et/ou pièces opératoires. Les sites biopsiques pour chaque patient sont rapportés dans le tableau II. Les biopsies des glandes salivaires accessoires intra-buccales, faites systématiquement à l'aveugle et sans signe d'appel chez deux patients et en dépit d'un syndrome sec buccal chez un troisième, ont toujours été non contributives chez l'ensemble des trois patients chez qui elles ont été proposées.

Le Patient 1(P1) présentait un tableau radio-clinique neuro-ophtalmique associant une baisse de l'acuité visuelle avec diplopie, une tuméfaction inflammatoire non douloureuse de la paupière supérieure et une

exophtalmie unilatérale gauche, chez qui l'IRM cérébrale objectivait une atteinte des muscles oculaires externes (Tableau II, figure 1), des glandes lacrymales et du nerf optique. Le P2 présentait quant à lui un tableau radio-clinique endocrinologique et vasculaire fait d'un pan-hypopituitarisme clinique, une hypophysite hypertrophique (figure 2) et une aortite abdominale asymptomatique (figure 3), objectivées respectivement à l'IRM cérébrale et au scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP), réalisés dans le cadre du bilan d'extension de la maladie. Les troisième et quatrième patients (P3 et P4) se présentaient tous les deux avec un tableau polyglandulaire exocrine associant dans les deux cas une sécheresse buccale, une hypertrophie bilatérale des glandes sous maxillaires, correspondant au scanner cervical à une sous-maxillite hypertrophique, une atteinte pancréatique asymptomatique pseudo tumorale chez le P3 (figure 4 a) : nodule de 5 cm du corps et de la queue du pancréas, prenant le produit de contraste, associé à une thrombose de la veine splénique objectivée au TAP et symptomatique (stéatorrhée avec douleurs abdominales chroniques) chez le P4, correspondant au TAP à un aspect évocateur d'une PAI (figure 4b) : tuméfaction en saucisse avec perte de lobulation de densité homogène associée à une minime dilatation caudale du Wirsung et un rehaussement tardif du parenchyme avec anneau hypodense périphérique. Le P3 présentait, en outre, une sinusite maxillaire bilatérale chronique, une rhinite croûteuse, une dysphonie, et sur les imageries échographiques et scannographiques, des lésions hypertrophiques et inflammatoires des cornets nasaux et des muqueuses maxillaires. Le P4 présentait, aussi, en plus, une atteinte pulmonaire asymptomatique retrouvée fortuitement lors du bilan d'extension au TAP : hypertrophie des muqueuses et septa bronchiques ainsi qu'un infiltrat pulmonaire focal (figure 5) et une cholangite hypertrophique et sclérosante découverte au scanner hépatique et à la bili-IRM. L'immunohistochimie, à la recherche de lymphocytes IgG4+ sériques, a été réalisée chez tous nos patients. Elle a montré un ratio IgG4/IgG > 40%

dans un cas et un infiltrat lymphoplasmocytaire riche en IgG4 (plus de 10 cellules IgG4 par champ à fort grossissement CFG) dans tous les cas.

Le taux d'IgG4 sérique était augmenté seulement chez deux des quatre patients (tableau II) et la CRP était, quant à elle, en général, modérément élevée, chez trois des quatre patients (Valeur moyenne : 24mg/l). Les anticorps antinucléaires AAN étaient positifs dans deux cas, entre 1/80 – 1/320 mais les antigènes solubles et les Ac anti ADN étaient négatifs. Le reste du bilan immunologique (facteur rhumatoïde, cryoglobulinémie, Ac anti CCP, AAN, Ac anti ECT, Ac anti TRAC, ANCA et ECA) était négatif chez tous les patients.

Tous les patients bénéficiaient d'un traitement de 1ère ligne par de la cortisone orale : (prednisone 0.6 à 1mg/kg/j) à dose dégressive sur 12 à 14 mois. Une rechute était observée après une rémission complète dans un cas (P1), au 12ème mois, sous faible dose de cortisone (5 mg/j) et une rémission partielle acquise

dans deux cas (P2 et P3). N'ayant pas assez de recul, le traitement n'a pas pu être évalué chez le P4. La rechute chez P1 a été retraitée par du Rituximab RTX (375mg/m2/semaine pendant 4 semaines), les rémissions partielles par RTX chez P2 et Azathioprine (AZA) 150 mg/j puis par RTX (1g IV à J1 et à J15) chez P3. Le suivi moyen était de 37 mois (extrême : 17 – 77 mois). Le traitement par RTX était associé à une rémission clinique et radiologique totale (P1) ou une très bonne rémission partielle dans les deux derniers cas (P2 et P3). La réponse biologique, à savoir la normalisation du taux sérique des IgG4 sous CTC, a été obtenue dans les deux cas où il était initialement élevé. Une réponse radiologique a été retrouvée chez tous les patients. Elle était complète dans un cas et considérée comme seulement partielle dans deux cas, sur l'évaluation difficile, notamment des lésions sinusales qui comportaient une part fibrotique séquellaire.

Tableau I : critères diagnostiques étendus de la MA-IgG4

1	Examen clinique (signes fonctionnels, examen physique et imagerie)	1+2 = MA-IgG4 possible
2	Bilan immunologique : Tx IgG4 > 1.35g/l ou un ratio IgG4+/IgG élevé Autres anomalies biologiques (optionnels) : IgE, γ-globuline ou complément	
3	Histologie + immunohistochimie : infiltrat lymphoplasmocytaire avec fibrose storiforme et phlébite oblitérative ; infiltration par des lymphocytes IgG4+ sériques (IgG4+/IgG > 40%)	1+2+3=MA-IgG4 certaine

MA-IgG4 : maladie associée aux immunoglobulines G4 ; Tx : taux ; Ig : immunoglobuline.

Tableau II : caractéristiques des patients

	Age (ans)	Sexe	Atteintes	IgG4 sériques	Imagerie	Sites biopsiques/ pièce OP	Histologie	TRT	Durée de suivi (mois)	Evolution
Cas N°1	66	Féminin	Ophthalmologique ¹	>1.35g/l	IRM cérébrale	Conjonctive + Glande lacrymale	Infiltrat lymphoplasmocytaire chronique	CTC Puis RTX	17	Rechute Puis Rémission Totale
Cas N°2	57	Masculin	Hypophysaire ² + Tige pituitaire ² + Aortique	Normaux	IRM cérébrale TDM-TAP TEP-TDM	Hypophyse	Infiltrat lymphoplasmocytaire chronique	CTC Puis RTX	18	Rémission partielle puis Rémission totale
Cas N°3	66	Féminin	Pancréatique + ORL ³	Normaux	TDM-TAP TDM du massif facial	Pancréas ⁶ + Glandes salivaires accessoires	Infiltrat lymphoplasmocytaire chronique + Phlébite	CTC Puis CTC-AZA Puis RTX	77	Rémission partielle
Cas N° 4	51	Féminin	Pancréatique + Glandes sous maxillaire ² + Voies biliaires ⁴ + Pulmonaire ⁵	>1.35g/l	TDM-TAP TDM cervicale IRM hépatobiliaire TEP-TDM	Glande sous maxillaire droite + Poumon	Infiltrat lymphoplasmocytaire chronique + Fibrose storiforme	CTC	1	/

TRT : traitement ; CTC : corticoïdes ; RTX : Rituximab ; AZA : Azathioprine ; TAP : thoraco-abdominopelvienne ; OP : opératoire.

1 : conjonctive + glande lacrymale + muscles oculaires externes (Droit inférieur et droit interne gauche) + nerf optique.

2 : atteinte pseudo-tumorale.

3 : fosses nasales + sinus + glandes salivaires (atteinte inflammatoire).

4 : cholangite sclérosante.

5 : épaissement des parois bronchiques, opacités parenchymateuses confluentes périphériques ventrales du lobe moyen, un micronodule du segment de fowler.

6 : spléno pancréatectomie avec anastomose termino-terminale du tronc porte

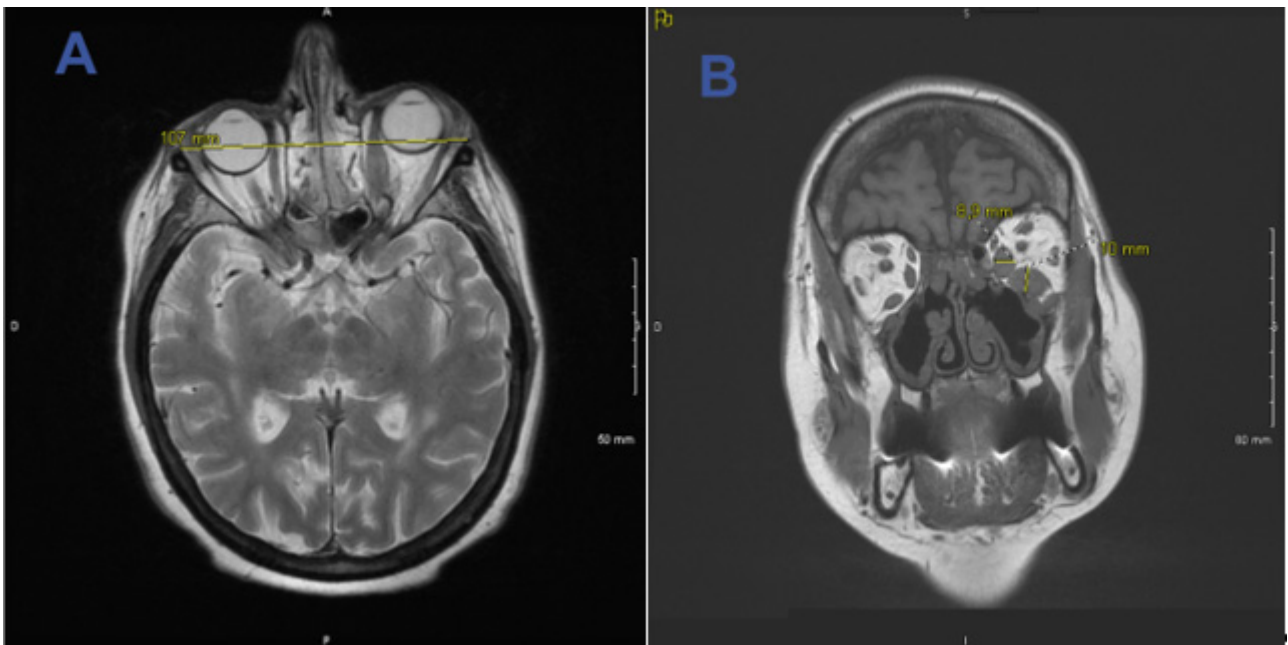


Figure 1 : IRM cérébrale objectivant :A) Une exophtalmie gauche stade 1. B) Hypertrophie du muscle droit inférieur et du droit interne gauche

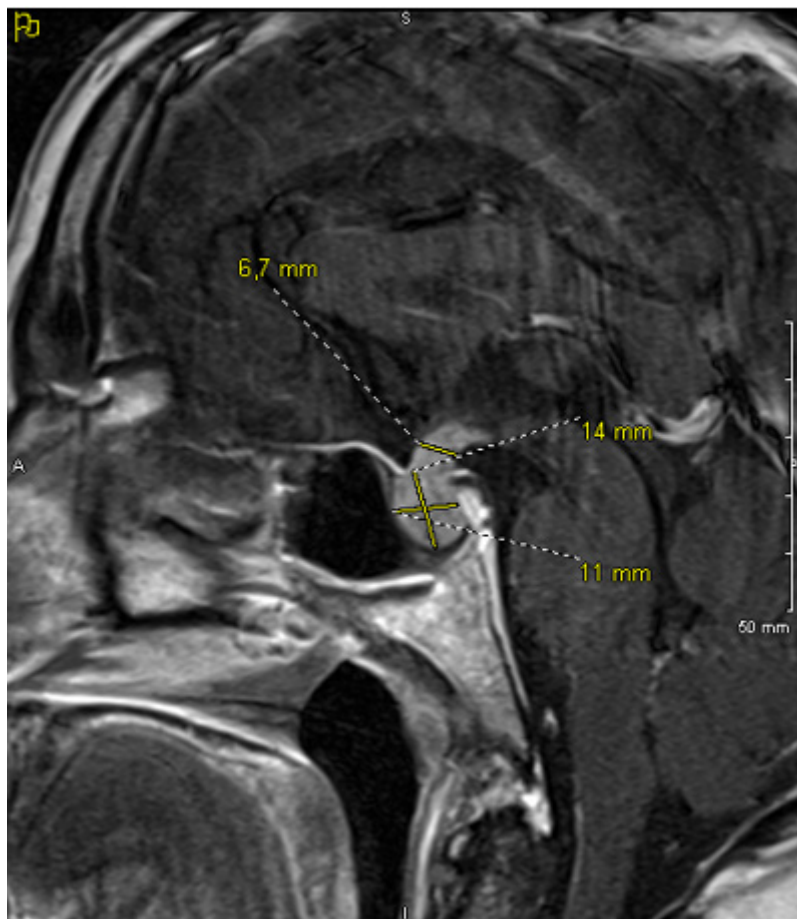


Figure 2 : IRM cérébrale montrant une augmentation de la taille de l'ensemble de la glande hypophysaire et de la tige pituitaire, se réhaussant après injection de GADOLINIUM

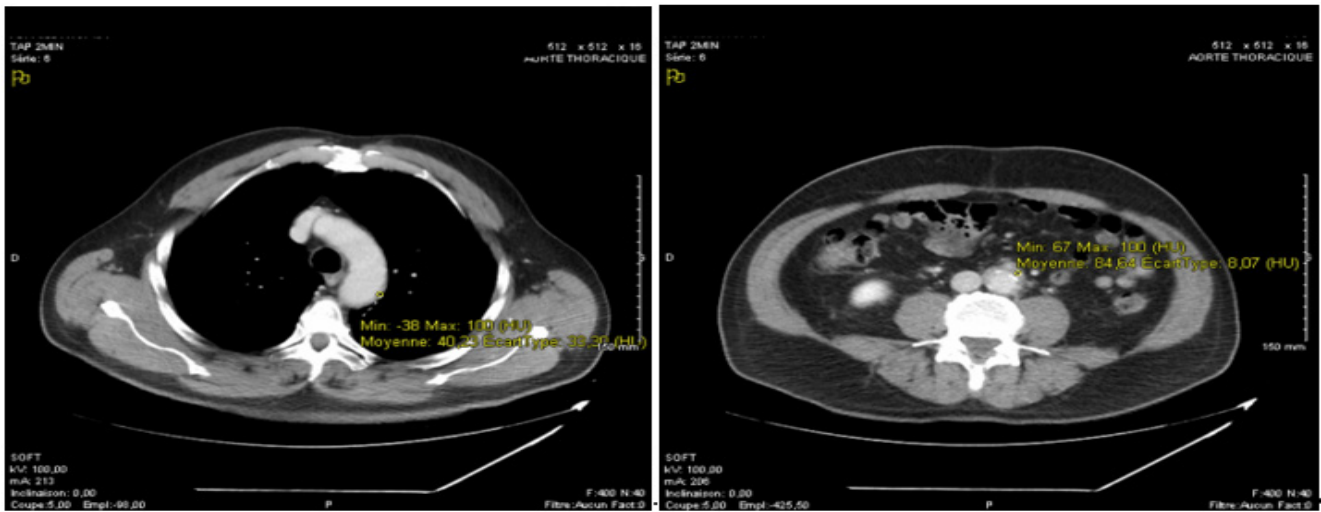


Figure 3 : épaississement de l'aorte isthmique et péri-aortique sous rénale et iliaque commun proximal à la TDM thoraco-abdomino-pelvienne



Figure 4 : TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

- a) Nodule du corps et de la queue du pancréas prenant le produit de contraste associé à de multiples Infarctus rénaux à la
- b) Tuméfaction en saucisse du pancréas avec perte de lobulation de densité homogène

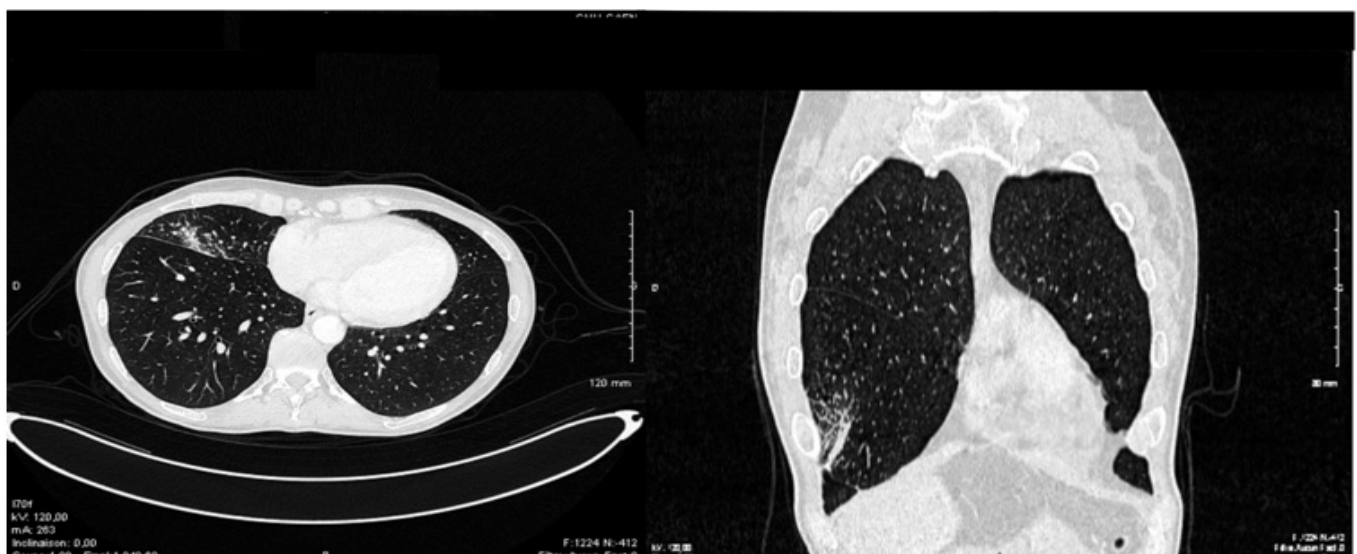


Figure 5 : épaississement pariétal bronchique avec des opacités parenchymateuses ventrales du lobe moyen à la TDM thoraco-abdomino-pelvienne.

Discussion

La maladie associée aux immunoglobulines G4 (MA-IgG4) est une pathologie rare. Elle est probablement sous diagnostiquée car reste à ce jour largement méconnue (4). Les données épidémiologiques actuelles dérivent principalement de cohortes japonaises. A titre indicatif, Uchida et al ont estimé l'incidence annuelle d'IgG4-RD à 0,28-1,08 /100 000 habitants (1). Tout comme nos cas, cette maladie survient généralement entre 50-70 ans avec un âge moyen de 60 ans (1,4). Rappelons, que de rares cas pédiatriques ont également été rapportés (5). Le sexe ratio est en faveur d'une prédominance masculine, nette dans la pancréatite auto-immune type I, la fibrose retro-péritonéale et la néphrite tubulo-interstitielle associée aux IgG4. Cependant cette différence de sexe disparaît en cas d'MA-IgG4 localisée au niveau du cou et de la tête comme au cours de la sialadénite et de l'atteinte lacrymale (1,6). Son étiopathogénie reste à ce jour non élucidée (1). Il semble que le rôle de l'immunité innée dans MA-IgG4 a été sous-estimé et doit être clarifié par de futures recherches, ainsi que la question de savoir si les anticorps IgG4 représentent un facteur causal ou simplement une conséquence de la maladie. Les autres cibles de recherches essentielles sont l'identification d'éventuels triggers antigéniques initiant les interactions MA-IgG4 - lymphocytes B et T, ainsi que les mécanismes conduisant à la fibrose (1).

La MA-IgG4 est caractérisée par l'atteinte d'un ou plusieurs organes chez un même patient comme constaté dans nos cas (tableau 2). L'atteinte pancréatique (figure 4) (pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire ou pancréatite auto-immune type I : PAI) est l'atteinte la plus fréquente et la plus documentée (1,4). Elle survient préférentiellement chez les hommes (4). Elle se présente le plus souvent sous forme d'une masse pancréatique simulant un cancer du pancréas associé dans plus des 3/4 des patients à un ictère cutanéomuqueux (4). Des critères diagnostiques ont été proposés, dans ce cas, afin d'éviter une chirurgie lourde, non nécessaire (4,7). La

présence d'une ou plusieurs atteintes extra pancréatiques concomitante est fréquente et peut être un élément d'orientation diagnostique (1,4). Les organes les plus souvent concernés sont les reins et les voies biliaires (Cas N°4, tableau II) (1). Radiologiquement, on retrouve au scanner un œdème diffus du pancréas dit en saucisse associé à une pseudocapsule hypodense péripancréatique (Cas N°4, figure 4b), il peut être également localisé et donc difficile à différencier d'une tumeur pancréatique (Cas N°3, figure 4a) (4). Des anomalies de la voie pancréatique principale avec la présence d'une sténose irrégulière et diffuse du canal de Wirsung sont également retrouvées (4). Une élévation du taux d'IgG4 sérique (> 1.35g/l) est un élément d'orientation important mais ne peut seul poser le diagnostic car ce taux peut être élevé dans certains cancers pancréatiques mais ne dépassant pas généralement le double de la limite supérieure de la normale (4,8). L'étude histologique du tissu pancréatique retrouve un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire avec prédominance de plasmocytes IgG4+ en immunohistochimie, associé à des lésions de fibrose dite storiforme (4). La maladie ophtalmique associée aux IgG4 (MOA-IgG4), retrouvée dans le cas N°1 (figure 1), a été récemment reconnue comme cause idiopathique de l'inflammation orbitaire (11,12). Elle représente 4 à 34% des MA-IgG4 selon la plus large série publiée à ce jour (9,11). La MOA-IgG4 est unilatérale, comme chez notre patiente, dans 42% des cas (9). Elle peut être isolée comme dans notre cas ou associée à d'autres atteintes extra-oculaires dans 70 à 100% des cas (10,11). L'atteinte lacrymale associée à celle des muscles extra-oculaires est la plus fréquente suivie de celles des autres tissus mous périorbitaires (12), du nerf trijumeau dont certains considèrent comme nécessaire pour différencier une MOA-IgG4 d'une autre maladie inflammatoire orbitaire (9,10), puis du nerf optique (9). L'atteinte de la glande lacrymale dans la MA-IgG4 est associée selon les données de la littérature à d'autres atteintes extra-oculaires dans 100 % des cas, ce qui n'était pas le cas de notre patiente (9). Cette donnée suggère que les

atteintes extra-oculaires devraient être recherchées systématiquement en cas de MOA-IgG4 (9). Dans notre cas, la MOA-IgG4 était unilatérale avec un taux d'IgG4 sérique > 1.35g/l, alors que ce taux a été préférentiellement associé aux formes bilatérales (9). L'étude histologique et immunohistochimique des biopsies lacrymales et des tissus mous, chez notre patiente rejoint parfaitement les données de la littérature, mais n'a pas trouvé l'aspect storiforme habituel dans cette localisation (9). La maladie pulmonaire associée aux IgG4 (figure 5) a été souvent rapportée (13). Elle peut être asymptomatique comme dans notre cas ou symptomatique : toux, dyspnée, hémoptysie ou douleur thoracique. Plusieurs sites d'atteintes pleuropulmonaires ont été décrits (14). L'atteinte parenchymateuse (opacités focales, nodules, pseudomasses, pneumopathie interstitielle diffuse) a été souvent associée à l'atteinte pancréatique (Cas N°4 tableau II) (15). Les autres sites sont les voies aériennes (pseudo-asthme, sténose trachéale ou bronchique) ; vaisseaux pulmonaires (à l'origine d'hypertension pulmonaire), médiastin (adénopathies, fibrose médiastinale) et la plèvre (masse pleurale, épanchement pleural) (14). L'étude histologique, du tissu atteint, associée à l'immunohistochimie retrouve un infiltrat lymphoplasmocytaire riche en lymphocytes IgG4+ sériques souvent entrecoupé par une fibrose storiforme abondante (Cas N°4) (13, 14). L'atteinte du système nerveux central associée aux IgG4 est très rare (16). L'atteinte de la glande hypophyse (figure 2), comme dans le cas N°2, est la plus fréquente (16). Elle se présente cliniquement par un tableau de panhypopituitarisme et/ou de diabète insipide et/ou d'hypertension intracrânienne (16). L'imagerie (IRM) suggère toujours un diagnostic de macro adénome, craniopharyngiome ou de néoplasie primaire ou secondaire (17). Le taux sérique des IgG4 est généralement élevé dans cette atteinte (16), mais des cas ayant un taux sérique d'IgG4 normal, comme chez notre patient, ont déjà été publiés (17) rendant le diagnostic difficile (17). Dans ces cas-là, l'étude anatomopathologique associée à l'immunohistochimie redresse souvent le diagnostic (16, 17). L'hypophysite

associée aux IgG4 est rarement isolée, elle est souvent associée à d'autres atteintes systémiques (16). Dans notre cas, l'hypophysite était associée à une atteinte aortique de découverte fortuite. A notre connaissance cette association n'a jamais été rapportée à ce jour. L'aortite ou la péri-aortite associée aux IgG4 (figure 3) a été décrite durant cette dernière décennie (18). Elle est souvent asymptomatique, et n'est diagnostiquée qu'après la survenue d'une urgence chirurgicale comme une dissection aortique ou un anévrisme (19). L'anatomopathologie associée à l'immunohistochimie du tissu aortique rejoint les autres MA-IgG4 (18,19). Son association à d'autres localisations accessibles à la biopsie ou à un taux d'IgG4 sérique > 1,35 g/l rend le diagnostic plus facile (19). En cas d'atteinte aortique isolée, avec un taux d'IgG4 sérique normal, le consensus est de surveiller ces cas en post opératoire, afin de dépister d'autres atteintes systémiques et les traiter à temps (19). Dans notre cas, le diagnostic a été facile vu l'association à l'atteinte hypophysaire. Le diagnostic de la MA-IgG4 est un diagnostic d'élimination (1,4). Il faut dans tous les cas éliminer les tumeurs malignes des organes atteints, ainsi que les maladies inflammatoires dont le tableau clinique est proche (1,4). La tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (FDG) PET / TDM a un intérêt diagnostique dans la MA-IgG4, car elle peut mettre en évidence les lésions inflammatoires actives au niveau des organes atteints et ainsi permettre d'estimer l'étendue de la maladie. Elle permet aussi le suivi de l'activité de la maladie, l'évaluation de la réponse au traitement, et de guider les biopsies (1). Cependant, pour le moment, sa disponibilité est limitée et son application large, dans la pratique clinique, nécessite des investigations plus approfondies (1). L'anatomopathologie associée à l'immunohistochimie est d'un grand apport diagnostique (1). Elle montre dans les cas typiques un infiltrat lymphoplasmocytaire IgG4 positif associé à une fibrose avec un aspect storiforme et des phlébites oblitératives et une discrète éosinophilie (1). Cependant l'infiltrat lymphoplasmocytaire IgG4+ peut être retrouvé dans les tumeurs malignes MA-

IgG4-like, la granulomatose avec polyangéite, la maladie de Castleman et bien d'autres (20). Les données histologiques et immunohistochimiques sont remarquablement identiques dans les différents tissus, quelque soit l'organe ou le tissu atteint, comme constatés dans nos cas. Le taux sérique d'IgG4 > 1.35 g/l n'est pas un élément de certitude diagnostique car non spécifique, mais son élévation dans un contexte clinique avec les données immunohistochimiques ne peut que reconforter le diagnostic (1, 21). Son élévation est corrélée au nombre d'organes atteints et à l'activité de la maladie, c'est donc un paramètre de suivi intéressant après traitement (22). Des critères diagnostiques étendus pour la MA-IgG4 ont été proposés par des chercheurs japonais, en 2012, selon lequel le diagnostic devrait être basé sur 3 piliers (tableau 1) (1). Puis, d'autres critères diagnostiques spécifiques à l'organe atteint ont été suggérés comme pour la pancréatite ou la maladie rénale ou pulmonaire associée aux IgG4 (1, 23). De nouveaux biomarqueurs sanguins : les plasmablastes peuvent améliorer la sensibilité et la spécificité par rapport aux taux sériques d'IgG4 en matière de diagnostic et de suivi de l'activité de la maladie (1, 24). Cependant, des études prospectives sont requises ayant pour objectif, l'étude des plasmablastes IgG4+, leur réponse au traitement et leur aptitude à prédire la rechute de la maladie.

Le traitement de la MA-IgG4 doit être instauré en urgence, en cas d'atteintes des organes vitaux tel que le pancréas et le rein, même si celle-ci est asymptomatique (1). Non traitée, la MA-IgG4 peut dans de rares cas avoir une évolution spontanément favorable ou rester stable, pendant de longues périodes, sans aggravation (1). Par conséquent, un suivi rapproché et vigilant peut être une option à envisager chez certains patients asymptomatiques ou présentant des symptômes légers, avec des localisations non susceptibles de provoquer des complications majeures (Ex : les adénites et les nodules pulmonaires asymptomatiques) et ne présentant pas de dysfonctionnement organique, afin de les traiter à temps et d'éviter l'installation de lésions irréversibles (1). Plusieurs options thérapeutiques

sont possibles. Selon le consensus international récemment publié (20), les CTC restent le traitement de première ligne. La rémission est induite entre des doses de 0.6 à 1mg/kg/j selon l'activité et l'urgence de la maladie. La réponse aux CTC peut être obtenue dans les jours ou semaines qui suivent le début du traitement, mais la rémission n'est atteinte qu'après quelques mois chez la majorité des patients (1). Un retraitement par CTC est indiqué chez les patients qui récidivent après un traitement de rémission réussie (20). La rechute survient généralement lors de la dégression des corticoïdes d'où l'intérêt d'introduire une immunosuppression afin de permettre l'épargne cortisonique (1, 20). Les mêmes experts qui ont établi ce consensus se divisent quant à l'intérêt d'une association corticoïdes-immunosuppresseur, dès le début du traitement, vu la forte probabilité d'échec thérapeutique sous monothérapie et la toxicité des CTC au long terme (20). Les mauvais répondeurs au traitement semblent avoir une maladie moins active avec des remaniements fibrotiques avancés. C'est pour cette raison qu'un indice de réponse des MA-IgG4 au traitement a été proposé et a été utilisé dans plusieurs études à ce jour (1, 25). Cet indice est corrélé directement au taux sérique d'IgG4, des plasmablastes totaux et des plasmablastes IgG4+ (1). En cas de résistance aux CTC, de rechute sous des doses importantes de celles-ci (généralement > 5mg/j) exposant à des effets secondaires néfastes ou de contre-indications majeures, le RTX est utilisé (1). Aucun consensus à ce jour n'a été établi concernant le schéma thérapeutique (1) : 1 dose d'induction : 1g IV à J1 et à J15 ou 375 mg/m²/semaine pendant 1 mois. Les quelques séries publiées suggèrent que la biothérapie anti-CD20 est un traitement efficace chez les patients présentant une IgG4-RD réfractaire aux CTC et aux autres médicaments (26). Cependant l'efficacité du RTX n'a jamais été évaluée dans un essai randomisé chez les patients présentant cette pathologie (1).

Le pronostic de la MA-IgG4 est lié directement aux causes de morbi-mortalité des patients non traités, incluant la cirrhose et le syndrome d'hypertension

portale, la fibrose rétropéritonéale, les complications des anévrysmes et la dissection aortique ainsi que le diabète sucré, les obstructions des voies biliaires et bien d'autres (26, 27). Chez les patients traités, une rémission durable peut être observée, mais les rechutes sont fréquentes après arrêt du traitement. Dans une étude rétrospective, une rechute a été constatée chez près d'un tiers des patients traités par RTX (28). Ainsi, de nouveaux organes et tissus peuvent être atteints au long cours, parfois même en dépit d'un traitement apparemment efficace. De plus, certaines études ont suggéré que la MA-IgG4 est associée à un risque accru de malignité et que ce risque peut être particulièrement accru dans l'année suivant le diagnostic. Cependant d'autres études n'ont pas trouvé un tel risque, et cette question reste controversée (1, 29). Le diabète et l'âge > 65 ans ont été identifiés comme des facteurs de risque de malignité (1). La PAI et le carcinome pancréatique pourraient soit coïncider, soit être associés les uns aux autres de manière causale (1). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier cette question.

Conclusion

La maladie liée aux IgG4 (MA-IgG4) est une pathologie de plus en plus reconnue et d'étiologie inconnue. Elle survient le plus souvent chez des hommes entre 50 et 70 ans. Elle comprend un ensemble de manifestations cliniques, sérologiques et anatomopathologiques spécifiques. Une ou plusieurs atteintes d'organes peuvent être retrouvées chez un même patient.

Cette maladie est caractérisée par la présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire IgG4+ associé à une fibrose d'aspect storiforme et des phlébites oblitératives ainsi qu'un taux sérique d'IgG4 élevé chez la majorité des patients.

La MA-IgG4 se manifeste souvent sous forme d'une hypertrophie ou de masses pseudo-tumorales de l'organe atteint (adénopathies ou masses pancréatiques pseudo-tumorales...etc.).

Son diagnostic est un diagnostic d'élimination. Il est basé sur des éléments cliniques, histologiques caractéristiques quelque soit l'organe atteint, biologiques (taux sérique d'IgG4 élevé) et radiologiques permettant l'identification des autres atteintes associées, qu'elles soient symptomatiques ou non (Angioscanner, IRM, TEP/TDM).

Le traitement se résume à des corticoïdes (CTC) +/- Immunosuppresseurs(IS) permettant l'induction d'une rémission et le sevrage cortisonique. Le Rituximab (RTX) est indiqué en cas de corticorésistance, de rechute sous des doses importantes de CTC (généralement > 5mg/j) ou de contre-indications majeures.

L'histoire naturelle de la MA-IgG4 et son pronostic ne sont pas bien décrits. Une rémission spontanée peut être retrouvée chez certains patients, mais la rechute survient souvent sans traitement, exposant à une morbi-mortalité importante.

La plupart des patients répondent initialement à un traitement par CTC, mais les rechutes sont également fréquentes après son arrêt.

Un dysfonctionnement organique important peut être le résultat de remaniements inflammatoires et fibrotiques irréversibles, incontrôlés et progressifs dans les tissus affectés, ce qui les rend insensible au traitement.

Cette pathologie expose à un risque de malignité controversé, nécessitant une étude plus approfondie.

La MA-IgG4 n'a pas encore révélé tous ses secrets. Des travaux sont donc nécessaires, tant au niveau sérique que tissulaire, afin de mieux comprendre ses mécanismes physiopathologiques et découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

*Correspondance

Farouk Benmediouni

fbenmediouni@yahoo.fr

Disponible en ligne : 16 Novembre 2020

1 : Service de médecine interne, Etablissement public hospitalier de Laghouat, Algérie
2 : Service de médecine interne, CHU de Caen, France

© Journal of african clinical cases and reviews 2020

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

- [1] Lang D, Zwerina J, Pieringer H. IgG4-related disease: current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:189–199.
- [2] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):1–14.
- [3] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366-539.
- [4] Ebbo M, Grados A, Daniel L, Vély F, Harlé JR, et al. Maladie systémique associée aux IgG4 : une pathologie émergente ? Mise au point et revue de la littérature. *Rev Med Int*. 2012;33:23-34.
- [5] GriepentrogGJ, VickersRW, KareshJW, AzariAA, AlbertDM, et al. A clinicopathologic case study of two patients with pediatric orbital IgG4-related disease. *Orbit*. 2013;32(6):389–391.
- [6] Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23-57.
- [7] Hardacre JM, Iacobuzio-Donahu CA, Sohn TA, Abraham SC, Yeo CJ, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003;237 :853-8.
- [8] Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1646.
- [9] Ebbo M, Patient M, Grados A, Groh M, Desblaches J, et al. Ophthalmic manifestations in IgG4-related disease: Clinical presentation and response to treatment in a French case-series. *Medicine* 2017;96:10.
- [10] Wu A, Andrew NH, McNab AA, et al. IgG4-related ophthalmic disease: pooling of published cases and literature review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:27.
- [11] Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:806–17.
- [12] Shen S, Paridaens D, Chan A, Rose EG. Orbital Manifestations of Immunoglobulin G4-Related Disease: Current State of Knowledge. *Adv Ophthalmol Optom* 2016;1:147–163.
- [13] Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1886.
- [14] Mal H. Maladies pulmonaires rares : maladies associées aux IgG4. *Rev mal respir actual* 2017; 9:475-76.
- [15] Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2004; 53:770; author reply 770.
- [16] Hsing MT, Hsu HT, Cheng CY, Chen CM. IgG4-related hypophysitis presenting as a pituitary adenoma with systemic disease. *Asian J Surg* 2013;36:93-97.
- [17] Yuen KCJ, Moloney KJ, Mercado JU, Rostad S, McCullough BJ, et al. A case series of atypical features of patients with biopsy-proven isolated IgG4-related hypophysitis and normal serum IgG4 levels. *Pituitary* 2017; 1-9.
- [18] Moore DW, Hansen NJ, DiMaio DJ, Harrison WL. The great imitator: IgG4 periaortitis masquerading as an acute aortic syndrome on computed tomographic angiography. *Radiol Case Rep J* 2016;11: 287-291.
- [19] Aguirre V, Connolly C, Stuklis R. IgG4-Aortopathy: An Underappreciated Cause of Non-Infectious Thoracic Aortitis. *Heart Lung Circ* 2017;26:79–81.
- [20] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:1688.
- [21] Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1812.
- [22] Kamisawa T, Okamoto A, Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas* 2005; 31:28.
- [23] Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima

M et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig* 2016;54(2):130-2.

- [24] 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.
- [25] Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol* 2012; 2012:259408.
- [26] Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:67.
- [27] Stone JH, Khosroshahi A, Hilgenberg A, et al. IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3139.
- [28] Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:1000.
- [29] Hirano K, Tada M, Sasahira N, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med* 2014; 53:171.

Pour citer cet article :

F Benmediouni, S Yaméogo, G Maigne, A Aouba. La maladie associée aux IgG4 : une entité à plusieurs facettes. *Jaccr Africa* 2020; 4(4): 184-197