



Cas clinique

Cholangite sclérosante intra-hépatique à IgG4 : à propos d'un cas clinique

Intrahepatic sclerosing IgG4 cholangitis: about a clinical case

A Nadi*¹, F Rouibaa¹

Résumé

La maladie à IgG4 est une pathologie dysimmunitaire de découverte récente. Il s'agit d'une maladie rare qui peut engager le pronostic fonctionnel et vital, elle peut toucher différents organes avec des symptômes relatifs à l'organe atteint. La localisation biliaire pose des problèmes de diagnostic positif, de diagnostic différentiel avec le cholangiocarcinome et des problèmes d'ordre thérapeutique. A travers ce cas clinique nous voudrions faire une mise au point sur les différents aspects cliniques et para cliniques de cette maladie et d'exposer les problématiques posées par sa prise en charge. Notre cas clinique a concerné une cholangite sclérosante intrahépatique liée aux IgG4 associée à une thrombose porto-mésentérique, cette localisation a été révélée par un ictère cholestatique apparu au 15^{ème} jour d'une appendicectomie. Le patient s'est amélioré sous corticoïdes et anticoagulants, avec disparition de l'ictère et normalisation du bilan hépatique et du taux des IgG4.

La prise en charge de la cholangite sclérosante à IgG4 n'est pas totalement élucidée, principalement la physiopathologie, les critères diagnostiques

et les moyens thérapeutiques, d'autres études observationnelles et interventionnelles sont nécessaires pour améliorer la cette prise en charge.

Mots-clé : maladie à IgG4 – cholangite à IgG4 – biopsie hépatique – corticoïdes.

Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) is an emerging immune-mediated disease with the capacity of involving any organ. Biliary tract involvement presents a diagnostic issue because it can mimic cholangiocarcinoma and make several therapeutic challenges. Our objective is to review the different clinical and paraclinical aspects of this disease and to expose the problems raised by its management. Our clinical case concerned intrahepatic sclerosing cholangitis related to IgG4 associated with a porto-mesenteric thrombosis, this localization was revealed by cholestatic jaundice that appeared at on 15th day of an appendicetomy. The patient improved under corticoids and anticoagulants, with the disappearance of jaundice and normalization of the hepatic balance and the IgG4 level.

There are still many gaps in our knowledge of IgG4-

related cholangitis, mainly in the pathophysiology, diagnostic criteria and therapeutic methods. Current therapy is guided by international expert consensus but is not supported by randomized controlled trials, further observational and interventional studies are needed to improve the management of this disease.

Keywords: IgG4-related disease – IgG4-related cholangitis – liver biopsy - corticosteroids.

Introduction

La découverte de la maladie liée aux IgG4 a changé radicalement la prise en charge des maladies auto-immunes biliaires. Il s'agit d'une pathologie de découverte récente (1), caractérisée par des atteintes fibro-inflammatoires pouvant toucher un ou plusieurs organes d'une façon synchrone ou métachrone, La confirmation du diagnostic est histologique et repose essentiellement sur la présence de l'infiltration lympho-plasmocytaire à IgG4, la fibrose irrégulière, une vascularite oblitérante, pour la localisation pancréatique et/ou biliaire il existe d'autres critères spécifiques qui ont été validés par plusieurs consensus. La littérature est pauvre quant à l'épidémiologie de cette maladie, son incidence est estimée à 0.28–1.08/100 000 habitants/an (2).

L'atteinte biliaire se manifeste sous forme d'une cholangite sclérosante avec des sténoses intra et/ou extra hépatiques, elle est associée le plus souvent à une atteinte pancréatique, mais des cas de cholangite sclérosante isolées ont été rapportés, elle pose une problématique de similitude avec le cholangiocarcinome. C'est une maladie très corticosensible avec un risque de rechute ou de cortico-résistance non négligeable, l'utilisation des traitements immunomodulateurs comme les thiopurines, le méthotrexate ou le rituximab s'avère nécessaire dans certaines situations (3), l'objectif de notre étude est de mettre le point sur les atteintes biliaires de la maladie à IgG4 et de souligner les difficultés du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique et d'attirer l'attention des praticiens sur

l'importance d'éliminer en premier une pathologie néoplasique biliaire, afin d'éviter la réalisation d'une chirurgie mutilante pour une pathologie à la base corticosensible.

Cas clinique

Patient âgé de 60 ans, opéré pour appendicite 20 jours avant son admission, a été admis pour ictère cholestatique évoluant depuis un mois accompagné de prurit, avec altération de l'état général. A l'examen, le patient présentait un ictère cutanéomuqueux généralisé avec des lésions de grattage, l'examen abdominal a montré une sensibilité de la fosse iliaque droite et de l'hypochondre droit sans défense ni contracture.

Le bilan biologique a montré une hyperleucocytose à prédominance PNN, une CRP augmentée, avec une cholestase ictérique sans cytololyse (tableau 1).

L'échographie abdominale a objectivé un épaissement avec dilatation des voies biliaires intra-hépatiques du foie gauche, une thrombose portale ainsi qu'une collection d'allure abcédée au niveau de la fosse iliaque droite, la vésicule biliaire et la voie biliaire principale étaient normales (figure 1). La Bili-IRM a confirmé la dilatation des voies biliaires intra-hépatiques (VBIH) du foie gauche avec épaissement régulier sans obstacle visible (figure 2).

La collection de la FID correspondait à un abcès post appendicectomie, le patient a eu un drainage écho-guidé puis a été mis sous antibiothérapie et anticoagulants pour la thrombose porto-mésentérique. Le bilan étiologique de première intention de la cholestase a montré des sérologies virales du VHB et VHC négatives, bilan auto-immun négatif comportant les AAN, Anti DNA, Ac anti muscle lisse, Ac anti mitochondrie, Ac anti SLA, Ac anti LKM. L'étude anatomo-pathologique de la biopsie de l'épaississement des VBIH a révélé un remaniement inflammatoire lympho-plasmocytaire non spécifique sans PNN, et sans signes de malignité. Le taux des IgG4 était élevé à 1,820 g/l (0,039g/l - 0,864g/l), CA

19-9 était légèrement élevé à 55U/ml. Devant ce tableau, le diagnostic d'une cholangite sclérosante intra hépatique à IgG4 a été retenu. Une corticothérapie a été démarrée à la dose de 0.6 mg/kg/j soit 50 mg de prédnisolone durant 1 mois puis une dégression progressive jusqu'à l'arrêt (diminution de 5mg chaque deux semaines). Après 1 mois de corticoïdes, l'évolution a été marquée par

une diminution des Gamma GT avec normalisation des PAL, bilirubine, GB et de la CRP (tableau I). Après 3 mois de corticothérapie, nous avons remarqué un pic fait de cholestase et de cytolyse à 5 fois la normale (tableau I), le bilan infectieux a montré une infection urinaire à entérocoque, qui a été à priori la cause de ce pic.

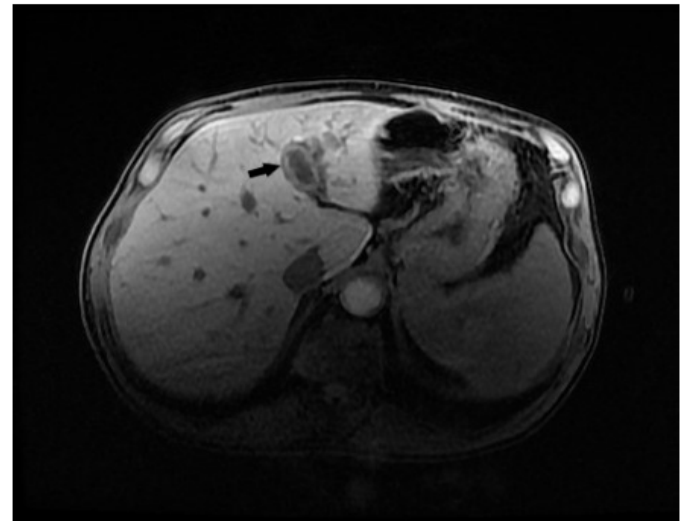


Figure 1 : Échographie hépatique montrant l'épaississement et dilatation des VBIH du foie gauche (flèches blanches)

Figure 2 : IRM hépatique montrant la dilatation des voies biliaires intra-hépatiques (VBIH) du foie gauche avec un épaississement régulier de la paroi des VBIH (flèche noire)

Tableau I : bilan biologique à l'admission au suivi

Paramètres biologiques	Admission	J30 de corticoïdes	J90 de corticoïdes	6 mois après l'arrêt des corticoïdes
PAL (UI/l)	1500	109	678	98
GGT(UI/l)	600	78	500	63
ASAT(UI/l)	42	38	125	35
ALAT(UI/l)	39	36	132	32
BT (mg/l)	14.5	14.5	16	10.5
GB (/mm ³)	14160	8500	11500	9000
CRP (mg/l)	174	6	33	8

Notes : PAL : Phosphatase Alcaline ; GGT : Gamma Glutamyl Transférase ; ASAT : Aspartate Amino Transférase ; ALAT : Alanine Amino Transférase ; BT : Bilirubine Totale ; GB : Globules Blancs ; CRP : C-Réactive Protéine

La dégression de la corticothérapie a été maintenue, avec adjonction de la ciprofloxacine pendant 10 jours. Actuellement, après 6 mois de l'arrêt des corticoïdes, le patient est en bon état général avec disparition de l'ictère et une normalisation du bilan biologique y compris le taux des IgG4. L'écho doppler abdominal de contrôle a montré un foie d'aspect normal sans dilatation ni épaissement des VBIH avec reperméabilisation de la veine porte et de la veine mésentérique supérieures.

Un suivi régulier sera effectué tous les 6 mois par examen clinique, échographie abdominale, bilan hépatique et dosage des Igg4.

Discussion

La maladie à IgG4 est une pathologie dysimmunitaire fibro-inflammatoire de découverte récente, elle peut toucher plusieurs organes d'une façon synchrone ou métachrone. Les caractéristiques cliniques et para cliniques de cette entité ont fait l'objet d'un consensus international adopté en 2012 (4), dès lors plusieurs critères diagnostiques ont été établit, allant des critères japonais CDC (Comprehensive Diagnostic Criteria) (5) jusqu'au critères de classification ACR/EULAR en 2019 (6), d'autres critères spécifiques d'organe ont été proposés.

La cholangite à IgG4 occupe la 2ème place après l'atteinte pancréatique de la maladie liée à IgG4, elle est associée à la pancréatite auto-immune dans 83% des cas, plusieurs critères ont été développés pour établir son diagnostic positif, les plus utilisés sont les critères japonais publiés en 2012 (7). La prévalence est de 10% selon une série américaine de 125 patients, et de 6% selon une autre série japonaise de 235 patients. La cholangite sclérosante à IgG4 se manifeste principalement par l'ictère, présent dans les deux tiers des cas, avec une cytolysé et une cholestase (8), l'imagerie montre souvent des sténose de l'arbre biliaire avec des épaissements circonférentiels, elle atteint essentiellement les voies biliaires extra hépatiques et le hile, l'atteinte intra hépatique isolée est possible mais rare, une classification radiologique

a été établit, individualisant quatre formes en fonction des niveaux des sténoses biliaires, ces aspects ne sont pas spécifique de la cholangite à IgG4 (8).

L'augmentation des IgG4 dans le sérum est un critère important pour le diagnostic mais inconstant, le taux peut être normal dans 10 à 20% des cas, un seuil de 135 mg/dl semble être utile pour distinguer les cholangites à IgG4 du cancer du pancréas et de la cholangite sclérosante primitive, cependant, pour la distinction entre cholangite sclérosante à IgG4 et le cholangiocarcinome, un seuil de 182 mg / dl a été proposé avec une spécificité de 96,6% (8).

Récemment, un nouveau test de PCR quantitatif mesurant le rapport ARN IgG4 / IgG dans le sang a été proposé pour distinguer la maladie à IgG4 des cancers pancréato-biliaire, toutefois d'autres études sont nécessaires pour valider ce test à large échelles (9). Chez notre patient le taux élevés des IgG4 était largement supérieur au seuil de 135mg/dl ce qui a constitué entre autres un critère discriminant des autres pathologies notamment néoplasique.

Sur le plan histologique, la cholangite à IgG4 présente les mêmes caractéristiques histologiques commune de la maladie à IgG4, c'est-à-dire les infiltrats lymphoplasmocytaires riches en igg4, la fibrose storiforme et la phlébite oblitérante, cependant ces critères sont difficiles à mettre en évidence en cas d'atteinte intra hépatique, il s'agit le plus souvent d'un infiltrat lympho-plasmocyttaire péri portal avec des IgG4 supérieur à 10 par CFG et IgG4/IgG supérieur à 40% (10). Chez notre patients, la biopsie hépatique à mis en évidence des infiltrats lympho-plasmocytaires denses, sans présence de cellules malignes, l'étude immuno-histochimique n'a pas été contributive. Pour affirmer le diagnostic chez notre patient nous nous sommes basés sur un faisceau de critères cliniques, biologiques, histologiques, radiologiques et évolutifs pour affirmer le diagnostic.

La maladie à IgG4 est une pathologie cortico-sensible avec un taux de réponse entre 97% et 100%. Les équipes occidentales utilisent une dose initiale de 0,6 à 0,8 mg/kg/j pendant quatre semaines suivie d'une décroissance de 5 mg chaque deux semaines pendant

trois à six mois. Au Japon, la majorité des équipes maintiennent une corticothérapie à faible dose (2.5 à 5 mg/j) durant 3 ans à fin de réduire le risque de rechute (11). La surveillance est clinique, radiologique par des cholangio-pancreato IRM et biologique par le dosage des IgG4.

Les rechutes sont fréquent au cours de la maladie à IgG4 quelle que soit la localisation, le taux varie entre 26% et 70% après arrêt des corticoïdes. Les facteurs prédictifs de la rechute sont : un taux initialement élevé des IgG4, une diminution lente des IgG4 sous corticoïdes, une atteinte pancréatique diffuse, l'ictère, le type II, III, IV de la cholangite, atteinte de plus de deux organes par la maladie.

En cas de rechute, il est recommandé d'utiliser les immunosuppresseurs avec les corticoïdes, l'azathioprine est le plus utilisé, cependant le niveau de preuve est faible.

Le rituximab constitue un traitement prometteur pour la prise en charge de la rechute et le maintien de la rémission (3).

Dans notre cas clinique, le patient a bien répondu à la corticothérapie sans rechute jusqu'à présent, une surveillance clinique, biologique et radiologique reste impératif.

Conclusion

La maladie à IgG4 est une pathologie émergente encore mal connue. C'est une entité anatomo-pathologique multi systémique qui a été reconnue récemment comme une maladie à part entière. La cholangite sclérosante en constitue la localisation biliaire, c'est une manifestation problématique à cause de sa symptomatologie trompeuse et son mimétisme avec le cholangiocarcinome. Afin d'éviter les erreurs diagnostiques, plusieurs critères diagnostiques ont été validés par des consensus internationaux. D'autres études prospectives sont nécessaires pour mieux cerner la cholangite sclérosante à IgG4 afin de combler les lacunes dans nos connaissances en matière de physiopathologie et de prise en charge.

*Correspondance

Anass Nadi

anadi@um6ss.ma

Disponible en ligne : 15 Juillet 2022

1 : Université Mohammed VI des Sciences de Santé, Faculté de Médecine. Service de Gastro-entérologie, Hôpital Universitaire International Mohammed VI

© Journal of African Clinical Cases and Reviews 2022

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

- [1] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Sclerosing Pancreatitis. *N Engl J Med*. 8 mars 2001;344(10):732-8.
- [2] Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. *Rheumatology*. 1 mai 2020;59(Supplement_3):iii123-31.
- [3] Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 16 juin 2020;m1067.
- [4] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *N Engl J Med*. 9 févr 2012;366(6):539-51.
- [5] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Modern Rheumatology*. févr 2012;22(1):21-30.
- [6] Schleinitz N, Briantais A, Ebbo M. Maladie associée aux IgG4 : des critères « diagnostiques » aux critères de classification ACR/EULAR 2019. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2020;41(12):814-21.
- [7] Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *Journal of Hepato-*

Biliary-Pancreatic Sciences. sept 2012;19(5):536-42.

- [8] Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: A Japanese cohort: A serum IgG4 cut-off value. *J Gastroenterol Hepatol.* juill 2013;28(7):1247-51.
- [9] de Vries E, Tielbeke F, Hubers L, Helder J, Mostafavi N, Verheij J, et al. IgG4/IgG RNA ratio does not accurately discriminate IgG4-related disease from pancreatobiliary cancer. *JHEP Reports.* août 2020;2(4):100116.
- [10] Lee HE, Zhang L. Immunoglobulin G4-related hepatobiliary disease. *Seminars in Diagnostic Pathology.* nov 2019;36(6):423-33.
- [11] Löhr J, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol j.* juill 2020;8(6):637-66.

Pour citer cet article :

A Nadi, F Rouibaa. Cholangite sclérosante intra-hépatique à IgG4 : à propos d'un cas clinique. *Jaccr Africa 2022; 6(3): 56-61*