

Maladies associées aux IgG4

MALADIE SCLEROSANTE ASSOCIEE IGG4

MALADIE SYSTEMIQUE ASSOCIEE IGG4

SYNDROME HYPER IGG4

SYNDROME LYMPHOPROLIFERATIF MULTIORGANE IGG4

---> fibro-inflammation d'organes

EPIDEMIOLOGIE

- *1° descriptions en 1892 (Mikulicz) - 1961 (Sarles)
- *1/600 000
- *association dermatite atopique et allergies (34%)
- *association cancer (14% ; SIR 2,78 K sein-rein-thyroïde-côlon notamment si forme pancréato-biliaire))
- *H>F (3/1)
- *âge > 50 ans
- *white skin
- *3,5 organes atteints/patient
- *40% mono-organe

PHYSIOPATHOLOGIE

*LB porteur IgG4

*LT helper folliculaire ; down-régulation Treg

. Réponse Th2 : production IL4, IL5 et IL13 (augmentation des IgE et Eosinophilie)

. Production IL10 et TGF bêta

. IFNgamma, IL1, TGFbeta

---> **profibrotique**

---> **différenciation en plasmocytes IgG4+**

*SLAMF7

*granzyme, perforine

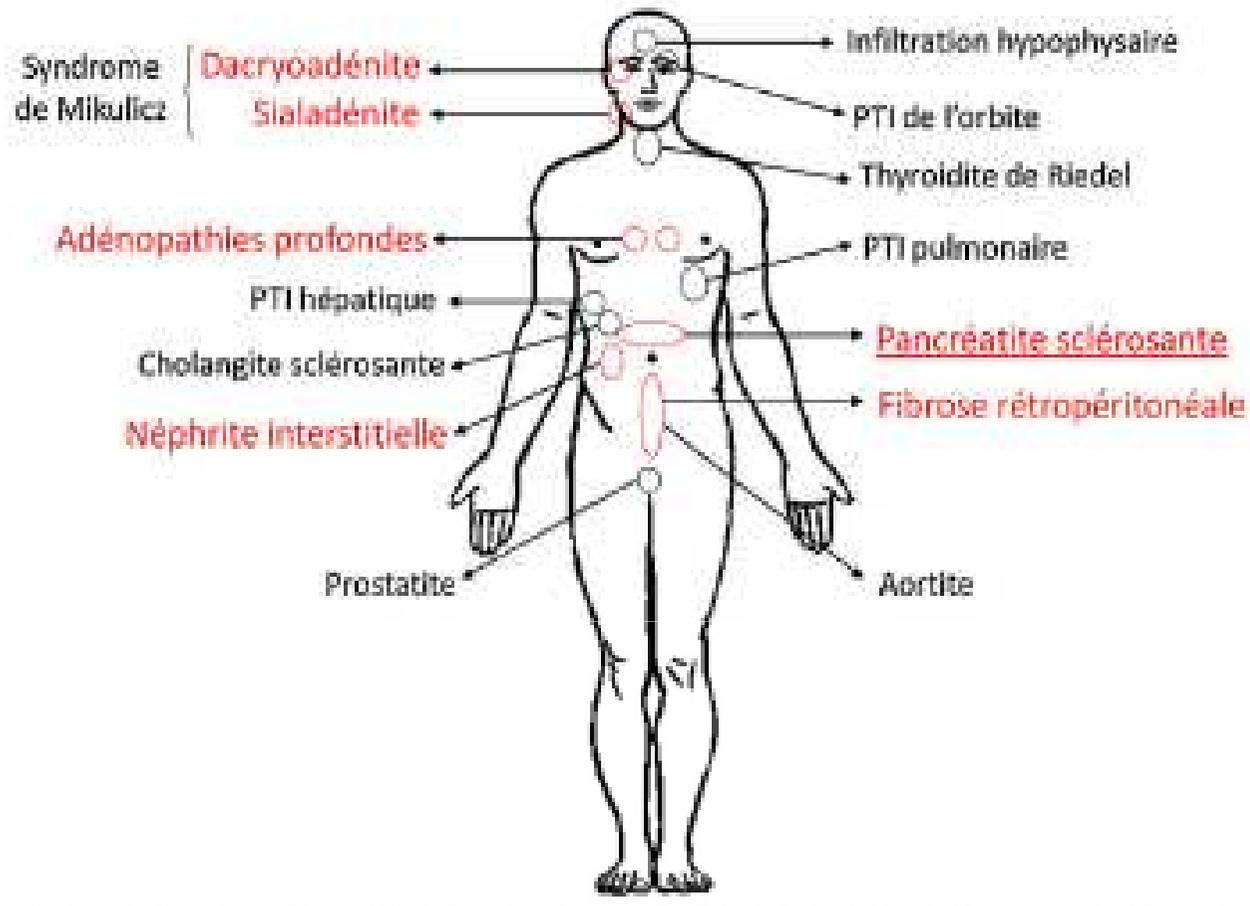
---> **cytotoxicité**

HLA DRB1_0405 ; HLA DQB1_0401

Polymorphisme dans les gènes du TNF et de CTLA4

CLINIQUE

Atteintes d'organes au cours du syndrome d'hyperIgG4



CLINIQUE

A. Fernández-Codina et al. / *Revue du rhumatisme* 86 (2019) 373–379

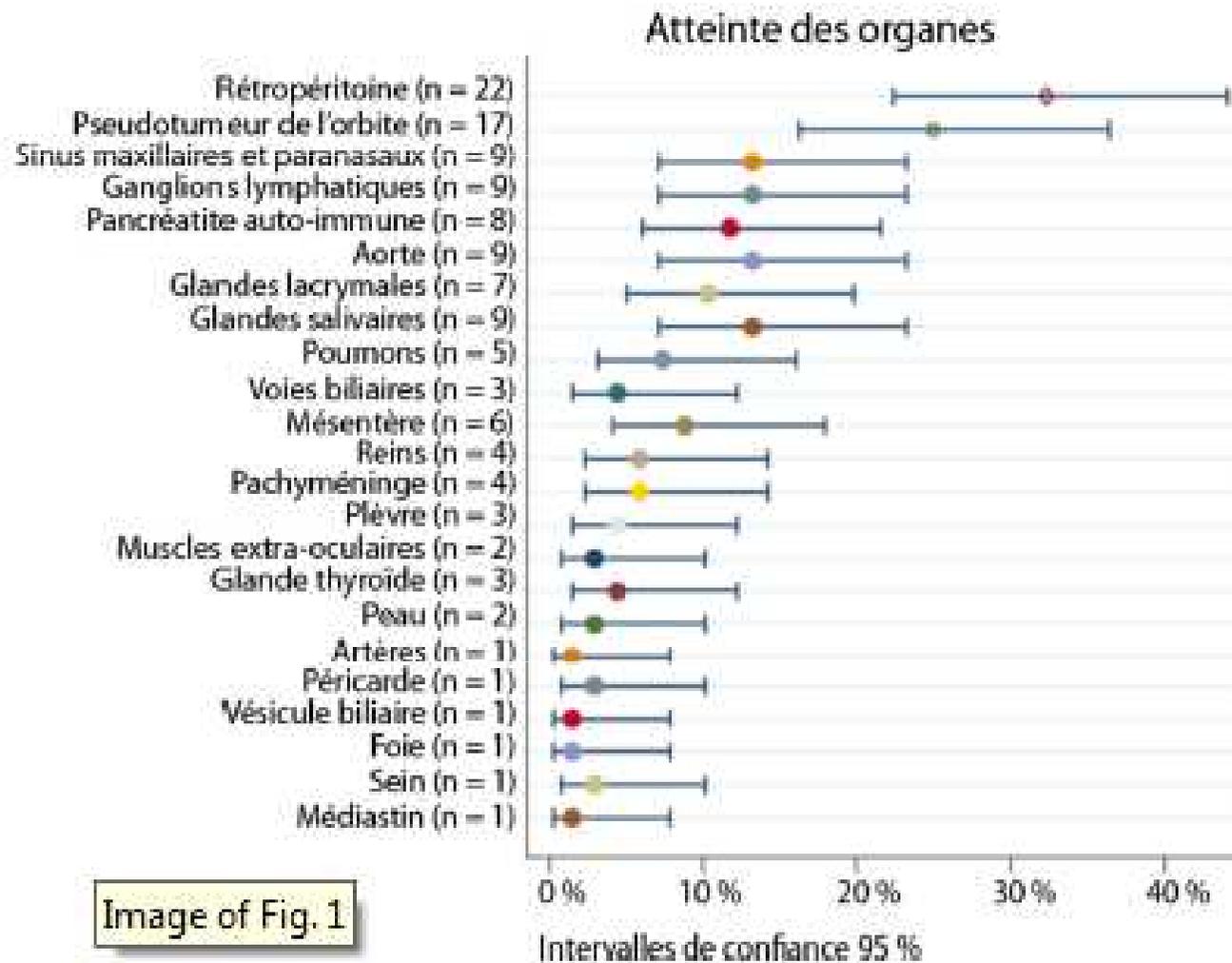


Image of Fig. 1

Fig. 1. Atteinte des organes chez des patients espagnols présentant la maladie associée aux IgG4.

CLINIQUE

* AEG sans fièvre

1- **pancréatite sclérosante chronique** ; aspect pseudo-tumoral en saucisse ; hypertrophie pancréatique avec perte des sinuosités, halo périphérique = pseudo-capsule hypodense (fibro-inflammation de la graisse périphérique) ; sténose des canaux pancréatiques

2- **cholangite sclérosante ; infiltrat VBP** ; forme associée à pancréatopathie dans 79% des cas

3- **atteinte oculaire** (tumeur rétro-orbitaire, infiltration muscles extrinsèques)

4- **infiltration lacrymale et salivaire**

syndrome sec (peu de traduction clinique (30%) de l'infiltrat ,car moins de lésions lymphoépithéliales : sialadénite, hypertrophie glandulaire sous-mandibulaire de Kuttner, parotidomégalie, dacryosadénite (Mikulicz)

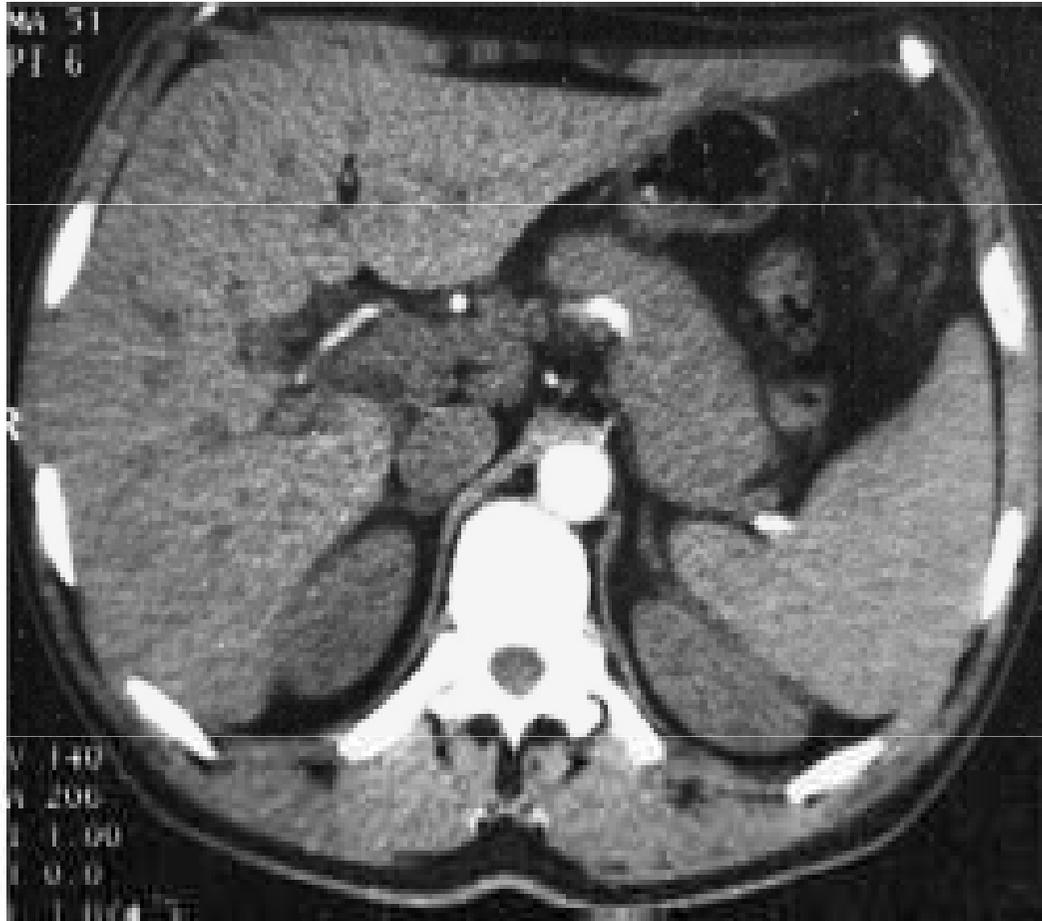


Fig. 1. Aspect de pancréas en saucisse au scanner.

CLINIQUE

5- **rétropéritoine** (sténose urétrale->hydronéphrose)

6- poumon (PID-PTI)

7- néphrite interstitielle (hématurie, protéinurie, IRC, nodules corticaux hypodenses)

8- aortite (anévrisme)

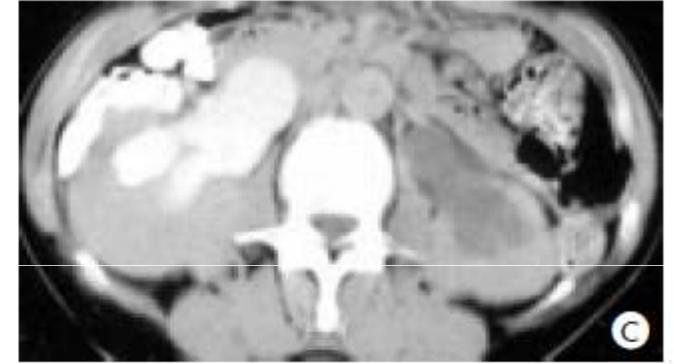
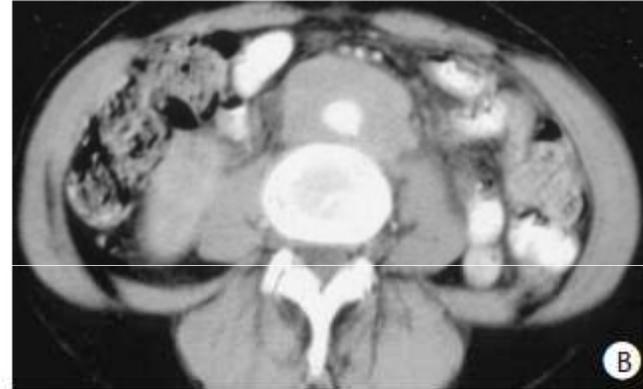
9- SNC (pachyméningite et hypophysite)

10- thyroidite de Riedel

11- infiltration sinusienne GPA-like

12- peau, sein, prostate, péricarde, foie

13 - adénomégalies (<2cm)



4 Aspect tomodensitométrique d'une plaque de fibrose rétropéritonéale bénigne. Coupe sans produit de contraste : la plaque est spontanément isodense au muscle psoas (A) ; coupes après produit de contraste : au temps artériel (B), l'aorte, bien rehaussée, est entourée par une gangue dense tissulaire homogène. Au temps tardif excrétoire, les coupes successives de haut en bas montrent une dilatation des cavités pyélocalicielles

bilatérales avec un retard de l'excrétion du côté gauche (C) ; l'uretère droit est attiré par la plaque (D), de même l'uretère gauche à un niveau plus bas (E) (têtes de flèches). Contrôle tomodensitométrique (F) 6 mois plus tard après traitement ayant associé urétérolyse, intubation urétérale par sonde double J et corticothérapie : nette diminution de la taille de la plaque, uretères à distance de la plaque.

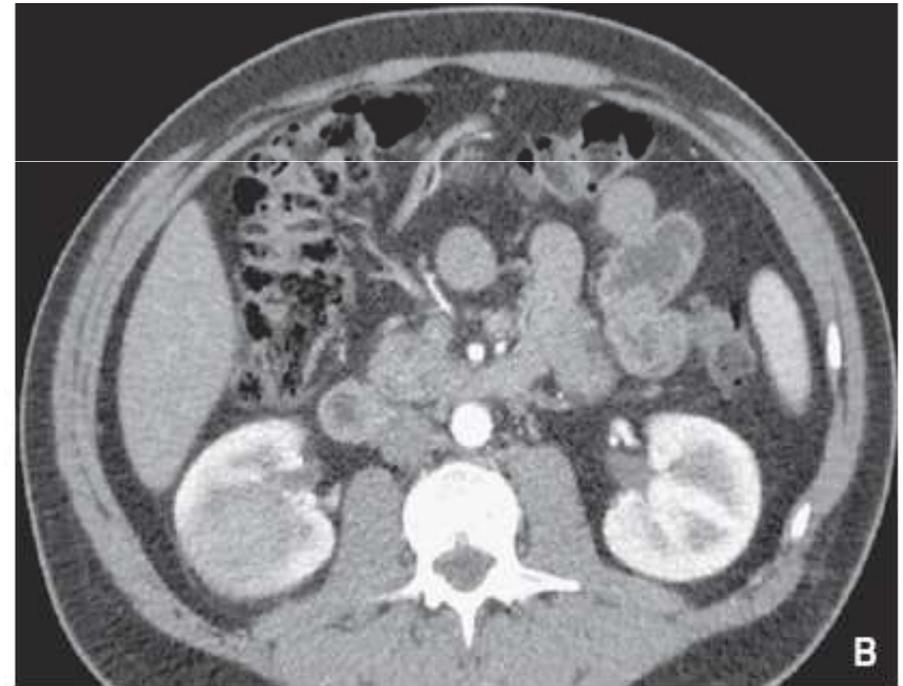


Figure 2. Aspects radiologiques des lésions rénales au cours de la maladie associée aux immunoglobulines G₄. Lésions rénales multiples et bilatérales (A) et masse rénale unique (B), hypodenses et ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste iodé.

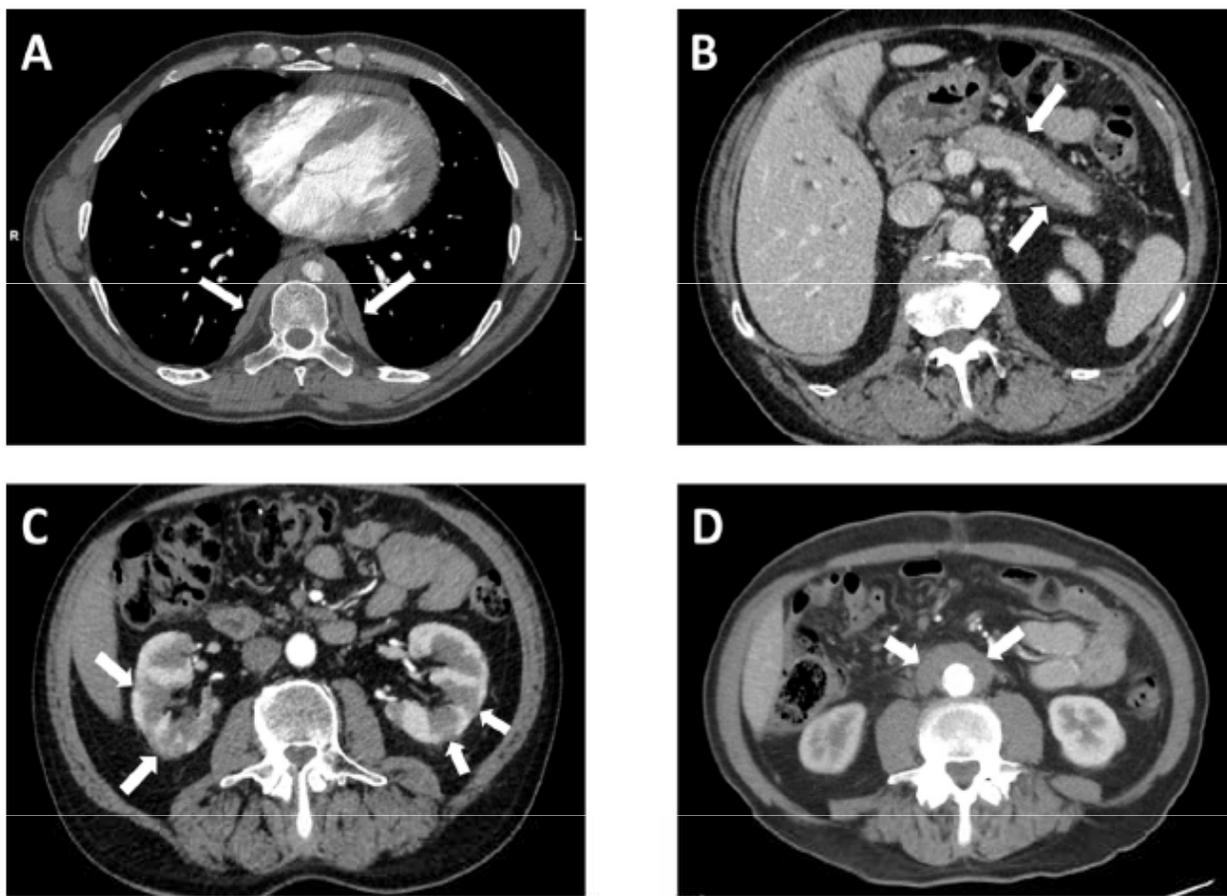


Fig. 2. Exemples de présentations scannographiques caractéristiques de la maladie associée aux IgG4. 1A. Épaississement tissulaire paravertébral thoracique (+ 10 points selon les critères ACR/EULAR 2019) ; 1B. Épaississement diffus du pancréas (pancréas dit « en saucisse ») et halo périphérique hypodense (+ 11 points selon les critères ACR/EULAR 2019) ; 1C. Lésions corticales rénales hypodenses bilatérales d'une localisation rénale de maladie associée aux IgG4 (+ 10 points selon les critères ACR/EULAR 2019) ; 1D. Infiltration tissulaire antérolatérale autour de l'aorte abdominale sous-rénale dans le cadre d'une fibrose rétro-péritonéale associée aux IgG4 (+ 8 points selon les critères ACR/EULAR 2019).

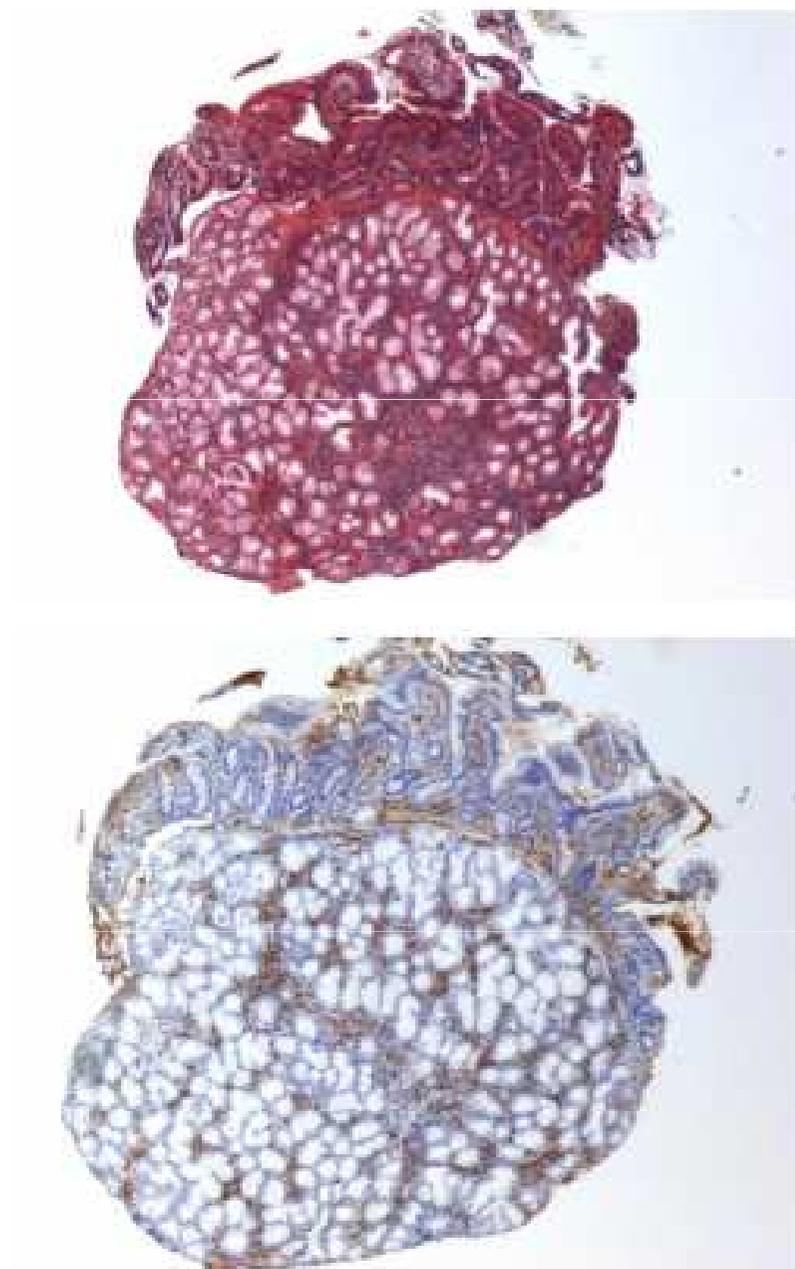


Fig. 2. Biopsie de la papille duodénale avec marquage IgG4 des plasmocytes.

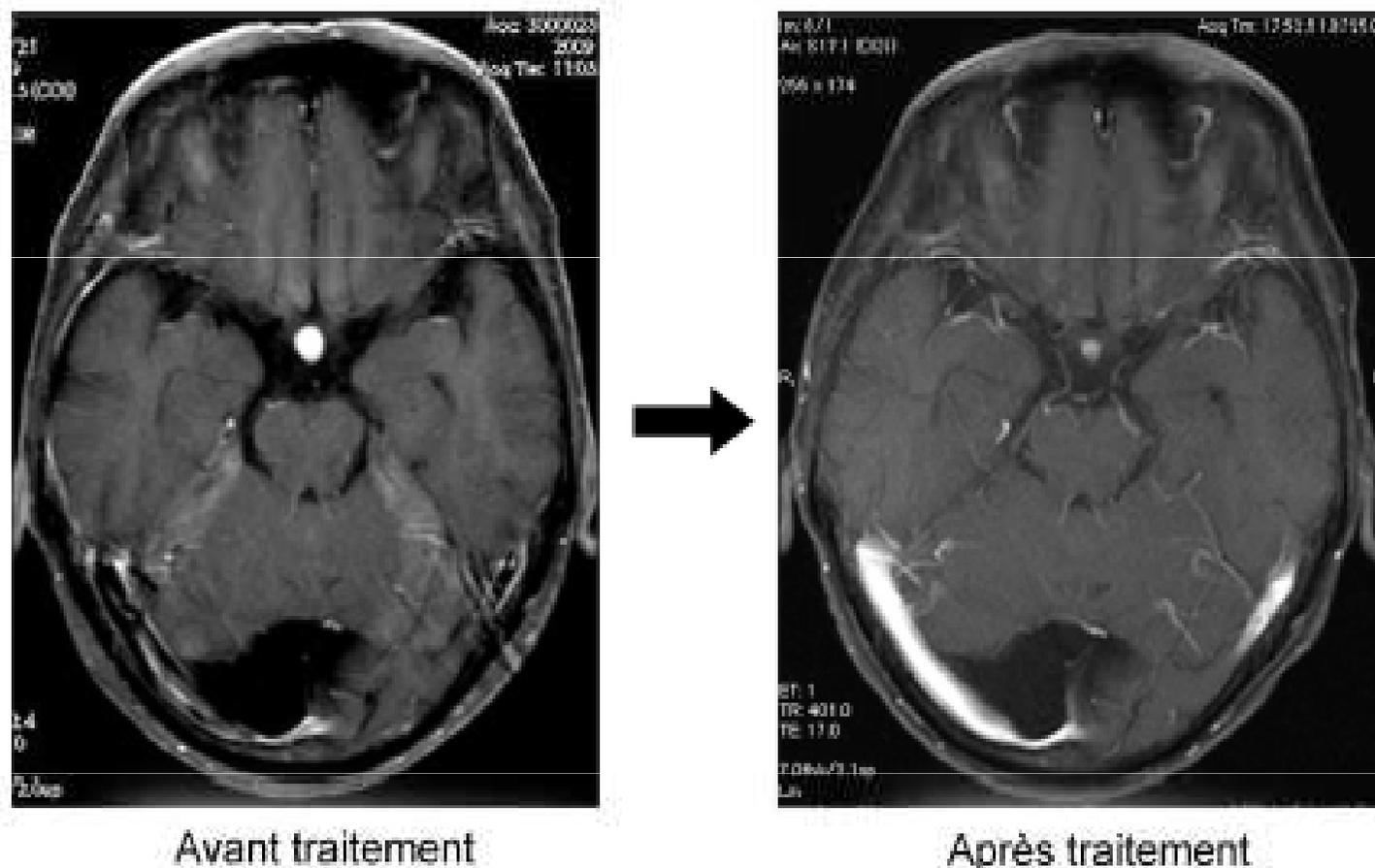


Fig. 3. IRM cérébrale dans une pachyméningite hypertrophique asymptomatique liée à l'immunoglobuline 4 (cas 3). IRM cérébrale montrant une hypophysite associée à des anomalies endocriniennes. De plus, lésions de pachyméningite hypertrophique asymptomatique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre une hypertrophie et une augmentation du signal de la dure-mère supra- et infra-tentorielle. Après l'introduction de la prednisone (50 mg/j), le suivi IRM avait montré l'amélioration de ces lésions.

4 phénotypes

* pancréato-biliaire	PHB 15%
* rétropéritonéale et aortique	RA 25%
* tête et cou	HNL 25%
* systémique	MS 20%
* mixtes	15%

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- * Sarcoidose
- * Histiocytose
- * Lymphome
- * Cholangite sclérosante primitive (MICI et cholangioK)
- * Cancer du pancréas
- * Pancreatite auto-immune
- * Sjogren
- * Castleman (CRP et IL6)
- * Fibrose rétropéritonéale idiopathique
- * Mucormycose
- * Kikuchi

BIOLOGIE

* hypergammaglobulinémie polyclonale

* sous-classe IgG4 > 1,35 g/l (25% FN surtout si phénotype fibrosant ; très évocateur si > 5 g/l)

IgG4 représente normalement < 5 % des IgG

surtout valable pour PHB 86% ; SM 60 % ; RA 28% ; HNL 19%

+/- hypo cp (si atteinte rénale)

+/- hyper eo

+/- plasmablastes circulants

IMAGERIE

- * TDM TAP
- * PET TDM
- * IRM cérébrale
- * uroTDM IV
- * BGSA
- * PL

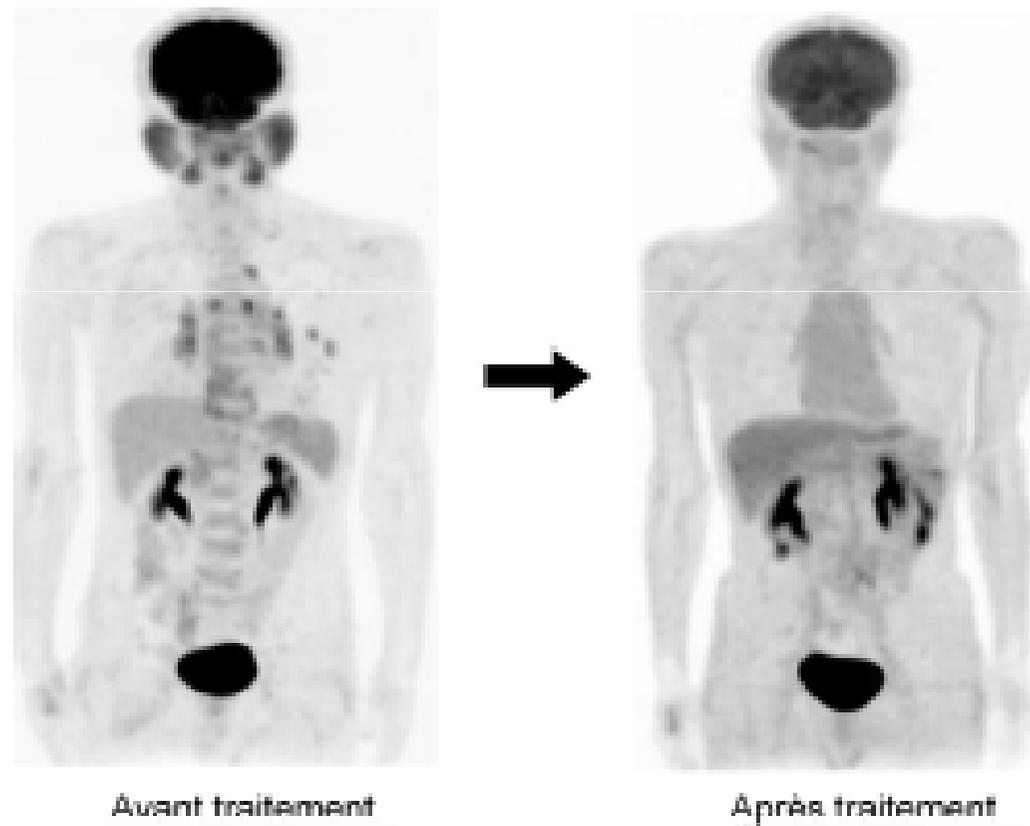


Fig. 2. Disparition de la fixation du 18F-fluorodéoxyglucose après initiation du traitement (cas 1). Un suivi 18F-fluorodéoxyglucose - tomographie par émission de positons/scan a été réalisé 5 semaines après l'introduction du traitement par corticoïdes, ayant montré que la fixation anormale du 18F-fluorodéoxyglucose dans toutes les lésions identifiées à l'inclusion (poumon, glandes lacrymales, glandes salivaires, ganglions hilaires et médiastinaux) avait disparu.

HISTOLOGIE

---> infiltrat lympho-plasmocytaire polyclonal

CL iso, CD10- (LT), CD21- (CD)

---> fibrose storiforme

Ruisselante, tourbillonnante, en rayon de roue, enroulement de faisceaux fibreux et trousseaux cellulaires, aspect ondulé des noyaux fibroblastiques

---> phlébite oblitérante

Occlusion veinulaire par les éléments mononucléés

- immunohistochimie :

***ratio plasmocytes IgG4+/plasmocytes totaux (CD138) > 40%**

***ou > 10 à 200 plasmocytes IgG4 par champ, à fort grossissement, selon l'organe étudié ou le type de prélèvement**

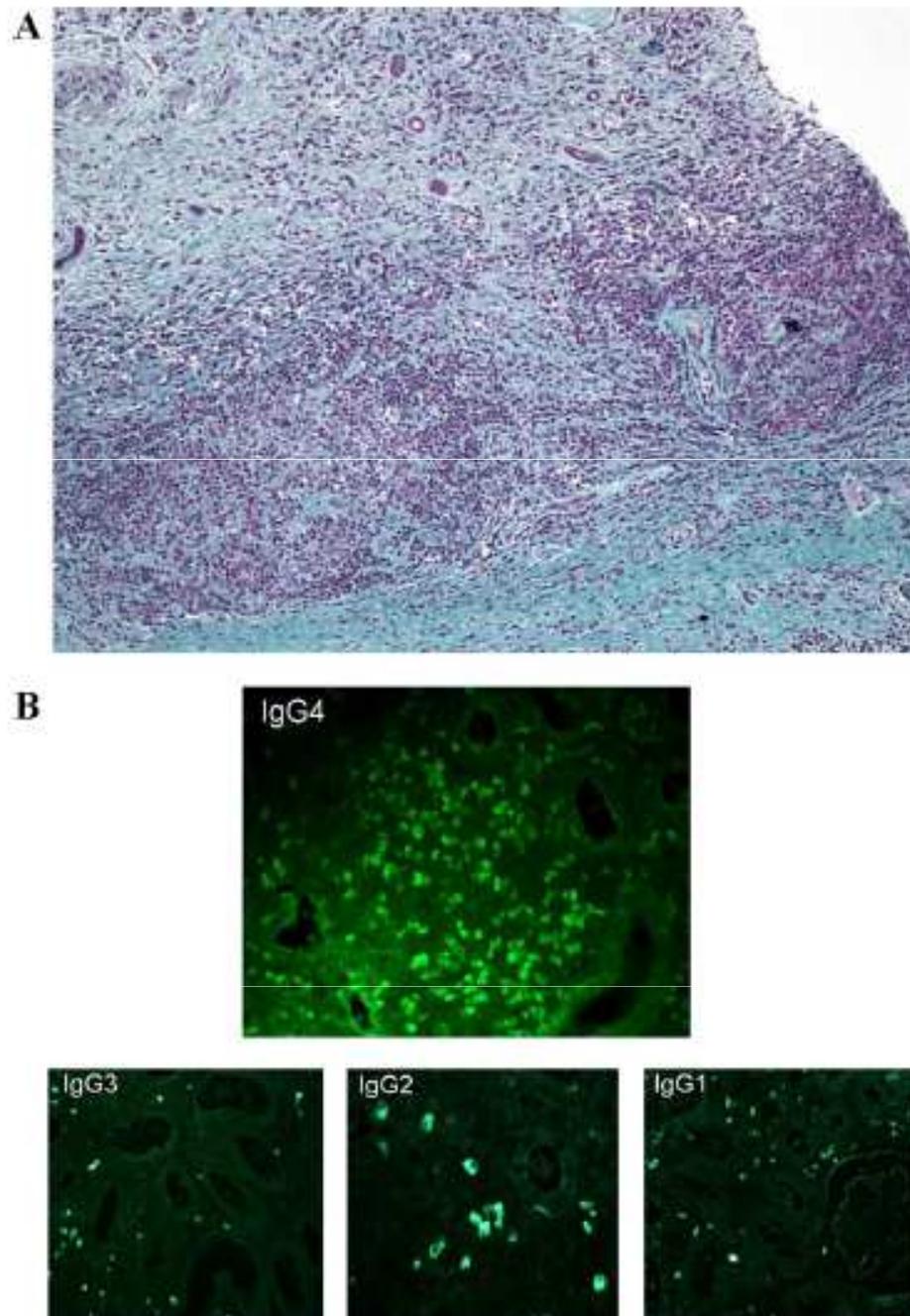


Fig. 2. Aspect histologique d'une néphrite interstitielle associée aux IgG4. A. Histologie standard: infiltrat inflammatoire majeur lymphocytaire et plasmocytaire de l'interstitium rénal, siège d'importantes lésions de fibrose dite « naisselantes ». B. Immunofluorescence: prédominance de plasmocytes IgG4+.

CRITERES DIAGNOSTIQUES

(diagnostic d'exclusion : peu de spécificité des marqueurs biologiques et histologiques)

CDC – Japon (2011)

Tableau 1

Critères « CDC » (comprehensive diagnostic criteria) de la maladie associée aux IgG4 (d'après [14])

Critère	Critères diagnostiques proposés
1. Clinique (ou radiologique)	Mise en évidence à l'examen clinique (ou radiologique) d'une hypertrophie diffuse ou localisée ou de masse(s) dans un ou plusieurs organes caractéristiques de la maladie
2. Biologique	Élévation des taux d'IgG4 sériques (≥ 135 mg/dL ou 1,35 g/L)
3. Histologique	(1) Infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire marqué et fibrose (2) Infiltration plasmocytaire IgG4 ⁺ : ratio de cellules IgG4 ⁺ /IgG > 40 % et > 10 plasmocytes IgG4 ⁺ /CFG

CFG : champ à fort grossissement.

MAG4 définie : 1 + 2 + 3

MAG4 probable : 1 + 3

MAG4 possible : 1 + 2

Cependant, il est important dans tous les cas de différencier une MAG4 d'une tumeur maligne dans l'organe concerné (cancer solide, lymphome), ainsi que des pathologies à présentation clinico-radiologique similaire (syndrome de Sjögren, cholangite sclérosante primitive, maladie de Castleman, fibrose rétro-péritonéale secondaire, granulomatose avec polyangéite, sarcoidose, granulomatose éosinophilique avec polyangéite) par une analyse histopathologique complémentaire dédiée.

Chez les patients chez qui le diagnostic de MAG4 ne peut être retenu selon les critères CDC, les critères diagnostiques spécifiques d'organes peuvent être utilisés.

CRITERES DIAGNOSTIQUES

(diagnostic d'exclusion : peu de spécificité des marqueurs biologiques et histologiques)

ACR/EULAR (2019-2020)

N=1879 (MAG4=1086/DD793)

Score > 20

Sp 98%

Se 82%

STEP 1 ACR/EULAR

(critère d'entrée)

- INFILTRAT TUMORAL TYPIQUE CLINIQUE
OU ICONOGRAPHIQUE

ET/OU

- INFILTRAT HISTOLOGIQUE LYMPHO-
PLASMOCYTAIRE

STEP 2 ACR/EULAR

(critère d'exclusion)

Tableau 3

Deuxième étape diagnostique de la maladie associée aux IgG4 (traduction française des critères ACR/EULAR 2019) : critères d'exclusion

Étape 2 : Critères d'exclusion ^a	« NON » ^b attendu
Clinique	
Fièvre	
Absence de réponse aux corticoïdes	
Biologie	
Leucopénie ou thrombocytopénie sans explication	
Éosinophilie sanguine	
Positivité des ANCA dirigés contre PR3 ou MPO	
Positivité des Ac anti SSA/Ro ou SSB/La	
Positivité des Ac anti ADN natifs, anti RNP ou anti Sm	
Positivité d'un autre anticorps spécifique d'organe	
Cryoglobulinémie	
Radiologie	
Images suspectes de malignité qui n'ont pas été suffisamment explorées	
Aggravation radiologique rapide	
Anomalies des os longs évocatrices d'une maladie d'Erdeim Chester	
Splénomégalie	
Anatomopathologie	
Infiltrat cellulaire évocateur de malignité qui n'a pas été suffisamment exploré	
Marqueurs de tumeur inflammatoire myofibroblastique	
Prédominance d'une inflammation neutrophilique	
Vascularite nécrosante	
Granulome inflammatoire	
Caractéristiques histologiques d'une pathologie macrophagique/histiocytaire	
Diagnostic connu de	
Maladie de Castelman	
Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique (si atteinte pancréatobiliaire)	
Thyroidite d'Hashimoto (seulement en cas d'atteinte thyroïdienne)	

STEP 3 ACR/EULAR

(score d'inclusion)

Tableau 4

Troisième étape diagnostique de la maladie associée aux IgG4 (traduction française des critères ACR/EULAR 2019) : score d'inclusion

Étape 3: Score d'inclusion*	
Anatomopathologie	
Biopsie non informative	+0
Infiltrat lymphocytaire dense	+4
Infiltrat lymphocytaire dense ET thrombose oblitérante	+6
Infiltrat lymphocytaire dense ET fibrose storiforme avec ou sans thrombose oblitérante	+13
Immunomarquage^b	
Ratio IgG4/IgG 0–40 % ou indéterminé et nombre de cellules IgG4+/hpf entre 0 et 9 ^c	+0
Ratio IgG4/IgG ≥41 % et nombre de cellules IgG4+/hpf compris en 0 et 9 ou indéterminé	+7
Ratio IgG4/IgG 0–40 % ou indéterminé et nombre de cellules IgG4+/hpf ≥10 ou indéterminé	+7
Ratio IgG4/IgG 41–70 % et nombre de cellules IgG4+/hpf ≥10	+14
Ratio IgG4/IgG ≥71 % et nombre de cellules IgG4+/hpf compris entre 10 et 50	+14
Ratio IgG4/IgG ≥71 % et nombre de cellules IgG4+/hpf ≥51	+16
Taux d'IgG4 sanguin	
Normal ou non réalisé	+0
[1–2] fois la normale	+4
[2–5] fois la normale	+6
>5 fois la normale	+11
Atteinte glandulaire bilatérale (lacrymale, parotidienne, sublinguale, submandibulaire)	
Aucune atteinte glandulaire	+0
Une région glandulaire	+6
Deux régions glandulaires ou plus	+14
Atteinte thoracique	
Non recherchée ou aucune des anomalies ci-dessous	+0
Épaississement péribronchovasculaire et septal	+4
Présence d'un infiltrat paravertébral en bande dans le thorax	+10
Atteinte du pancréas et des voies biliaires	
Non recherchée ou aucune des anomalies ci-dessous	+0
Épaississement pancréatique diffus (perte des lobules)	+8
Épaississement pancréatique diffus et bordure encapsulée avec défaut de prise de contraste	+11
Atteinte pancréatique (une des descriptions précitées) et atteinte des voies biliaires	+19
Atteinte rénale	
Non recherchée ou aucune des anomalies ci-dessous	+0
Hypocomplémentémie	+6
Épaississement du pelvis rénal ou pseudo-tumeur	+8
Zones hypodenses bilatérales du cortex rénal	+10
Atteinte rétropéritonéale	
Non recherchée ou aucune des anomalies ci-dessous	+0
Épaississement diffus de la paroi de l'aorte abdominale = Aortite abdominale	+4
Infiltrat circonférentiel ou antérolatéral autour de l'aorte infrarénale / des artères iliaques = Péri-aortite abdominale ou périartérite iliaque	+8
Étape 4: Diagnostic de maladie associée aux IgG4 confirmé si le cas répond au critère d'entrée, ne présente aucun des critères d'exclusion et obtient un score ≥ 20	

TRAITEMENT

1° LIGNE = GC

- forte corticosensibilité (>90%)
- corticorésistance et corticodépendance oriente vers diagnostic différentiel
- CS 0,6 mg/kg/j M1
décroissance rapide (M3-M6)
entretien avec CS 5 mg/j
QSP 3 ans au Japon ; M12 aux E.U.
- mais rechute 25 à 50%
- FDR de rechute : taux IgG4 élevé, nb organe atteint (foie), IL2 élevée, Ig résiduelles réprimées, dose initiale de GC, décroissance trop rapide

TRAITEMENT

2°LIGNE = DMARDs

* AZT 2,5 mg/kg/j (pancréato-biliaire)

* MFM 750 mg*2/j

• 6MP, CYC, bortezomib, LEF, HCQ, IFX, thalidomide, ciclosporine, ABA SC

* **MTX**

3°LIGNE = RTX :

Schéma MI : 375 mg/m²/sem QSP 4semaines ; puis tous les M3 ; QSP M12

Schéma RHUM : RTX 1g J1-J15 ; puis 1 g tous les 6 mois QSM M24

RC 96% ; rechute 37%

* pistes : anticorps monoclonal anti IgG4 ; elotuzumab (antiSLAMF7)

TRAITEMENT

CHIRURGIE

RADIOTHERAPIE

ATTEINTES ARTICULAIRES

- * mono-arthrite de cheville et SNC
- * carpite bilatérale
- * (PR séronégative)

- * case report Choletais

Hufnagel et al, NEJM 2012, 366, 1643-1644
Umetika et al, Rheumatology 2012, 51, 1924-1925
Shinoda et al, Arthritis Care Research 2010, 63, 172

ATTEINTES ARTICULAIRES

- * mono-arthrite de cheville et SNC
- * carpite bilatérale
- * (PR séronégative)

- * case report Choletais

Hufnagel et al, NEJM 2012, 366, 1643-1644
Umetika et al, Rheumatology 2012, 51, 1924-1925
Shinoda et al, Arthritis Care Research 2010, 63, 172



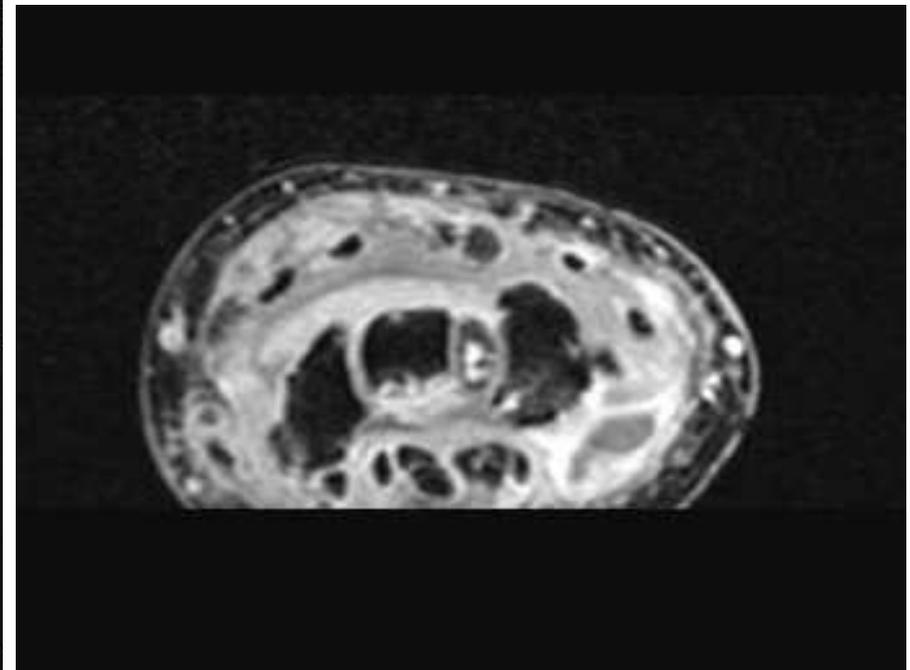
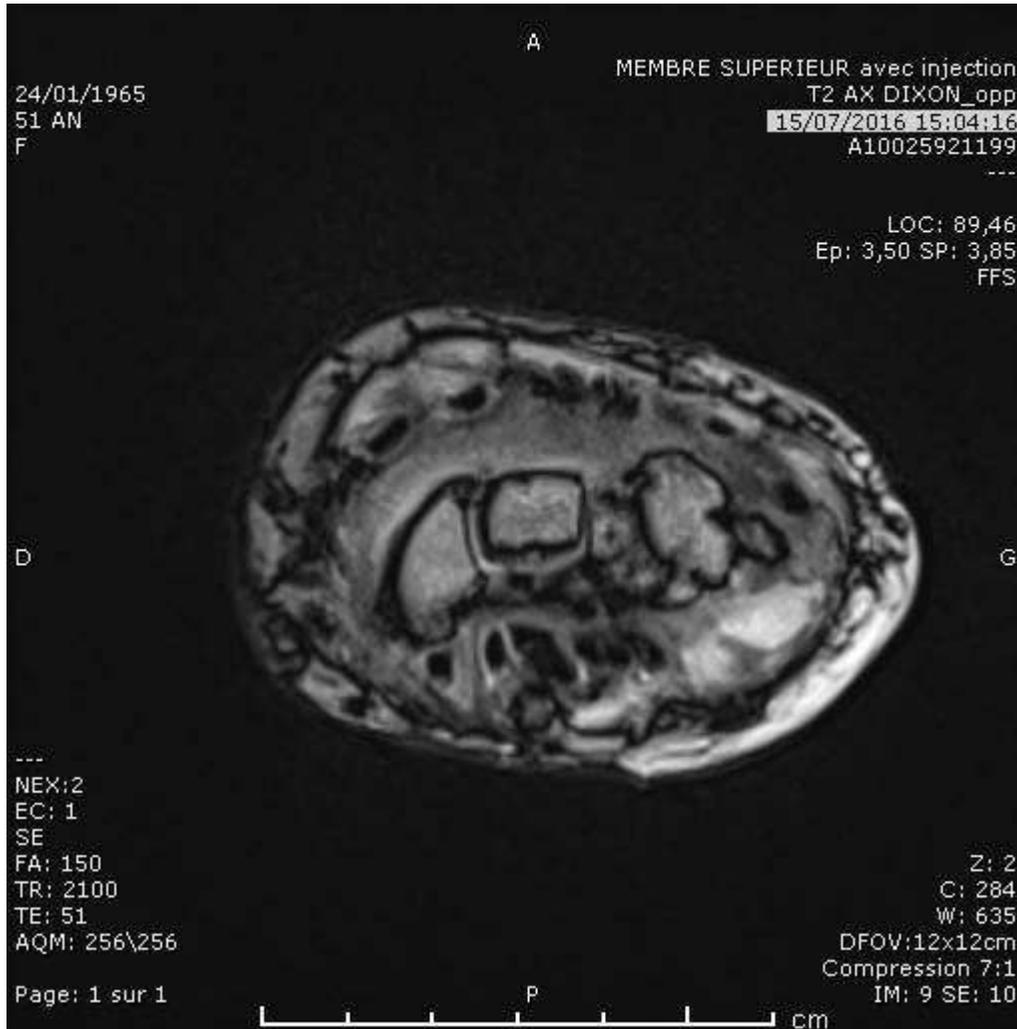
IGG4RD-Dr C.Leske-SRO-
21/04/21



S: 149
Z: 0,48
C: 512
W: 1024
Compression 32:1
IM: 6002







Carruthers et al, ARD 2015, 74, 1171-1177

Zhang et al, Lancet Rheumatology 2019, 1, 55-65

Wallace et al, ARD 2020, 79, 77-87