



Maladies à IgG4 – que cachent-elles?

Erik Deman^a, Stephan Dirnhofer^b, Dorothee Iven^c, Andreas Zeller^d, Thomas Daikeler^e

^a Klinik für Rheumatologie und Physikalische Medizin, Kantonsspital Aarau

^b Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel

^c Innere Medizin, Universitätsspital Basel

^d Praxis Hammer, Basel


^e Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Basel


Quintessence

- Des maladies à IgG4 sont de plus en plus souvent diagnostiquées. Il faut y penser en présence de processus expansifs de nature indéterminée ou de lésions organiques inflammatoires.
- Le diagnostic différentiel avec des malignomes ou maladies bénignes (granulomatose avec polyangéite, infections, maladies auto-immunes, etc.) est capital en raison des conséquences thérapeutiques.
- En plus des critères diagnostiques spécifiques de chaque organe, il y a maintenant des critères diagnostiques globaux utilisables en pratique clinique.

Les maladies à IgG4 sont de plus en plus discutées et diagnostiquées depuis quelques années. Une pathologie avec augmentation des plasmocytes produisant des IgG4 a maintenant été décrite pour pratiquement chaque organe. Le diagnostic différentiel avec un malignome a une importance capitale pour le patient. Les critères diagnostiques globaux récemment établis sont utiles, et il en sera question plus en détail ci-dessous.

Présentation d'un cas

Une patiente de 79 ans s'est présentée en 2010 souffrant de douleurs de la colonne dorsale haute avec irradiation costale, datant de 2 ans. 12 ans auparavant, elle a subi une laminectomie de la 8^e vertèbre dorsale en raison d'une tumeur épидurale de nature indéterminée. L'IRM de 2010 a montré une tumeur épидurale circulaire avec captation du contraste homogène des vertèbres dorsales 2–8 (fig. 1 ). Les examens de laboratoire étaient sans particularité, y compris les immunoglobulines (Ig) et leurs sous-classes IgG.

Une laminectomie et une résection partielle de la masse durale ont été pratiquées au niveau D5. Les douleurs se sont atténuées en postopératoire mais sont réapparues 6 semaines plus tard. L'examen histologique a révélé un processus fibro-inflammatoire lymphoplasmocytaire avec un pourcentage significatif de cellules IgG4 positives (>50/hpf) (fig. 2 ). L'histologie d'il y a 12 ans a été ré-examinée, qui a également montré une infiltration à plasmocytes IgG4 positifs. Ce qui a fait suspecter une maladie à IgG4 avec atteinte de la dure-mère. En l'absence de malignome ou de processus inflammatoire, une corticothérapie a été mise en route qui a rapidement donné une rémission.



Erik Deman

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec leur article.

Historique et épidémiologie

Un groupe de travail japonais a décrit pour la première fois en 2001 l'histologie caractéristique avec infiltrats lymphoplasmocytaires denses, sclérose storiforme (en rayon de roue), phlébite oblitérante et excès de plasmocytes producteurs d'IgG4, chez un patient ayant une pancréatite non alcoolique [1]. Ensuite de quoi est né le concept de «maladies à IgG4». Leur incidence est difficile à évaluer, du fait que les critères diagnostiques uniformes n'existent pas encore depuis longtemps et que ces maladies ne sont souvent encore pas diagnostiquées. Ce sont des hommes de 50 à 60 ans qui en sont le plus souvent atteints [12]. Il y a une prédisposition aux allergies [13, 14].

Laboratoire et histologie

Les patients ayant une maladie à IgG4 ont souvent une hypergammaglobulinémie avec augmentation des IgE, IgG et IgG4. Il peut y avoir une hypocomplémentémie [2]. Les résultats histopathologiques ont une importance centrale dans le diagnostic. Les 3 suivants sont à considérer comme caractéristiques.

1. Infiltrats inflammatoires lymphoplasmocytaires denses,
2. Fibrose à structure storiforme,
3. Phlébite oblitérante.

D'autres pathologies pouvant se présenter dans les maladies à IgG4 sont la phlébite sans oblitération de la lumière et une augmentation du nombre de granulocytes éosinophiles. Dans les ganglions lymphatiques, le poumon, les glandes lacrymales et petites glandes salivaires, la fibrose storiforme ou la phlébite oblitérante peuvent être absentes. Ne sont pas compatibles avec les maladies à IgG4 les granulomes épithélioïdes et les importants infiltrats de neutrophiles.

L'immunohistochimie des IgG4 joue également un rôle après l'histopathologie classique. Le nombre – absolu et relatif – de plasmocytes IgG4 positifs est compté, avec cut-offs absolus spécifiques pour chaque organe, en fonction du stade de la fibrose lors de la pose du diagnostic. Dans le pancréas par ex., >50 plasmocytes IgG4 positifs/high power field (hpf) sont hautement suggestifs (un hpf est le champ visible au microscope sous agrandissement 400 fois, de 0,2 à 0,4 mm² selon l'oculaire). Dans le rétropéritoine par contre >30 plasmocytes IgG4 positifs sont suffisants. Un quotient relatif de cellules IgG4/IgG positives >40% est exigé comme cut-off dans tous les organes atteints.



Figure 1
IRM pondérée T2 de la colonne dorsale avec tumeur le long de la dure-mère.

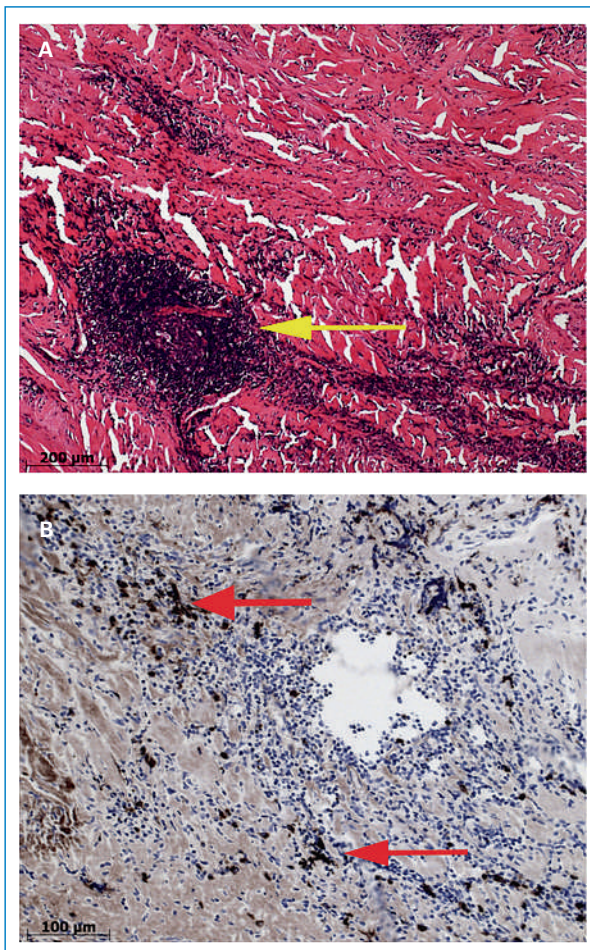


Figure 2
A Tissu mou avec infiltrats lymphoplasmocytaires denses et sclérose marquée.
B Immunohistochimie pour IgG4 avec de nombreux plasmocytes exprimant l'IgG4, en majorité groupés (>50/hpf).

Deshpande et al. ont publié le Consensus statement élaboré en 2011 lors d'un symposium international de cliniciens, pathologistes, radiologues et spécialistes de recherche fondamentale à Boston sur le diagnostic histologique des maladies à IgG4. Sur les 3 caractéristiques histologiques, 2 au moins doivent être présentes, avec un quotient cellules IgG4/IgG positives >40% et un nombre de plasmocytes IgG4 positifs/hpf spécifique de l'organe, pour pouvoir parler de «résultat histologique hautement suggestif» de maladie à IgG4. S'il n'y a qu'une caractéristique histologique, le diagnostic histologique est probable [5].

Immunobiologie de l'IgG4

L'IgG4 est présente en très faible concentration dans le sérum (0,35–0,51 mg/ml), ce qui correspond à une fraction de 5% des IgG totales [3, 4]. L'IgG4 se distingue des autres IgG par sa faible liaison au C1q et au récepteur Fc [6, 7]. Son potentiel d'activation du système immunitaire n'est donc que très faible. L'IgG4 a la capacité de se scinder en 2 demi-molécules, chacune composée d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère. Ces «demies» immunoglobulines s'agrègent avec d'autres «demies» IgG4 avec une autre spécificité, pour donner une nouvelle molécule d'IgG4 bispécifique, qui ne peut pas faire de crosslink entre antigènes [8].

Sur la base de données expérimentales et d'études chez des patients allergiques ayant reçu une immunothérapie, une fonction régulatrice de l'IgG4 sur le système immunitaire est suggérée [9]. Dans un modèle de souris, les anticorps IgG1 antirécepteur de l'Ach parviennent à induire une myasthénie; ce qui n'est pas le cas si des anticorps IgG4 antirécepteur de l'Ach sont perfusés. En plus de cela, un prétraitement par anticorps IgG4 antirécepteur de l'Ach a permis de prévenir la manifestation d'une myasthénie après perfusion d'IgG1 antirécepteur de l'Ach [8].

Cette thèse d'immunorégulation est étayée par les résultats de biopsies de glandes salivaires chez des patients ayant un syndrome de Sjögren primitif, comparés à ceux de la maladie de Mikulicz, considérée comme une maladie à IgG4. Dans cette dernière, il y a eu une plus grande expression d'IL-4, IL-10 et ARNm de TGF- β , qui sont des cytokines caractéristiques des cellules T régulatrices. Une expression FoxP3 de lymphocytes au voisinage de plasmocytes producteurs d'IgG4 a effectivement été découverte dans la maladie de Mikulicz, mais pas dans le syndrome de Sjögren. Le FoxP3 est considéré comme marqueur suppléant des cellules T régulatrices [10].

Une augmentation de l'IgG4 et la confirmation histologique d'une prédominance de plasmocytes IgG4 positifs se trouvent dans toute une série de maladies inflammatoires [5], sans que les critères de maladie à IgG4 ne soient remplis. Ce qui peut être interprété comme l'expression d'une réaction à une inflammation. Nul ne sait exactement pourquoi cette réaction devient une véritable pathologie dans les maladies à IgG4, qui doivent donc être considérées comme la conséquence de réactions régulatrices du système immunitaire échappant à tout contrôle.

Tableau 1

Sélection de séries de cas de maladies à IgG4, traitement et résultat.

Organe [références]	n	IgG4 (sérum)	Traitement et IgG4 dans le follow-up
Pancréas [18–20]	40	Augmentée chez 34/40 personnes examinées	Rémission et chute du taux sérique d'IgG4 sous corticothérapie chez 23 patients, aucun traitement précisé dans 17 cas
Nez, sinus [21]	31	Augmentée dans tous les cas	Chute du taux sérique d'IgG4 sous corticothérapie
Annexes oculaires [22, 23]	14	Augmentée chez 12/12 personnes examinées	Corticothérapie chez 8 patients avec bonne réponse
Thyroïde [24]	33	Augmentée chez 4/5 personnes examinées	14 cas traités par chirurgie
Aorte thoracique [25, 26]	16	Pas augmentée après résection	Chirurgical
Fibrose cervicale idiopathique [27]	4	Augmentée chez 1/1 personne examinée	2 cas ont répondu aux glucocorticoïdes, les autres ont été traités par chirurgie
Foie [28]	4/60	Augmentée chez 4/60 patients ayant une hépatite auto-immune	Normalisation de l'IgG4 et réponse clinique aux glucocorticoïdes
Méninges [12]	5	Pas dosée	–
Rein [29]	23	Augmentée dans tous les cas	Réponse au traitement par glucocorticoïdes dans 18/21 cas
Glandes salivaires [31]	11	Pas dosée	–
Poumon et plèvre [32]	21	Augmentée chez 9/11 personnes examinées	6/6 ont répondu au traitement par glucocorticoïdes
Sein [33]	4	Augmentée chez 1/1 personne examinée	Chirurgical
Aorte abdominale [34]	13	Augmentée dans tous les cas	Chirurgical

Clinique

La clinique des maladies à IgG4 est d'une part celle d'une inflammation plus ou moins marquée, et de l'autre celle d'une compression du tissu sain par un processus tumoral [11]. Soit un seul, soit aussi plusieurs organes peuvent être atteints de manière synchrone ou métachrone [15].

Des manifestations de cette maladie sont maintenant décrites dans pratiquement tous les organes. C'est la pancréatite auto-immune qui est le mieux définie. La liste des maladies à IgG4 comporte entre autres pseudotumeurs orbitales, cholangite sclérosante, néphropathie tubulo-interstitielle, périaortite/fibrose rétropéritonéale, hypophysite auto-immune, pachyméningite, maladie de Mikulicz, sclérose médiastinale et maladie de Castleman (tab. 1) [16, 17].

Le clinicien devrait penser à une maladie à IgG4 en présence notamment d'une «tumeur pancréatique» de nature indéterminée, d'un processus expansif rétropéritonéal ou d'une inflammation récidivante des glandes salivaires, après avoir exclu un syndrome de Sjögren primitif. Dans un tel cas, le dosage de l'IgG4 sérique peut mettre sur la voie du diagnostic.

Critères diagnostiques des maladies à IgG4

Les symptômes cliniques varient surtout en fonction des organes atteints. Des critères diagnostiques spécifiques ont donc été établis pour chaque organe, comme pour la maladie de Mikulicz, la pancréatite auto-immune ou les néphropathies à IgG4 [15]. Ces critères ne sont pas applicables aux autres organes et la plupart des cliniciens ne les connaissent en outre pas. Deux groupes

de travail japonais autour de K. Okazaki et H. Umehara ont donc développé en 2011 des critères diagnostiques plus complets pour les maladies à IgG4 (tab. 2) [18].

Examen clinique

L'examen clinique et l'imagerie par échographie, TC et IRM montrent une tuméfaction localisée ou diffuse, une masse ou un épaississement dans un ou de nombreux organes [15].

Examen immunologique

Le laboratoire montre un taux sérique d'IgG4 augmenté (>135 mg/dl). Il faut savoir qu'il y a des cut-offs d'IgG4 en fonction de l'âge. Des taux d'IgG4 augmentés se voient aussi dans d'autres maladies, par ex. dermatite atopique, pemphigus, asthme, granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), autres vasculites, arthrite rhumatoïde et pathologies tumorales (par ex. carcinome du pancréas) [35, 15]. Une IgG4 augmentée dans le sérum n'est donc pas nécessairement spécifique d'une maladie à IgG4, mais des taux très élevés parlent pour une telle pathologie et contre une autre étiologie. Il faut savoir à ce propos que les dosages d'IgG4 ne sont pas validés pour des taux élevés. Les patients ayant une anamnèse d'une telle maladie, ou une maladie très discrète, peuvent avoir des taux sériques d'IgG4 normaux. Un quotient IgG4/IgG >8% a été proposé comme critère diagnostique pour ces patients [36].

Examen histopathologique

L'histopathologie a une place déterminante. Sont typiques des infiltrats lymphoplasmocytaires denses. Une fibrose storiforme et une phlébite oblitérante sont caractéristiques. Il y a cependant des particularités propres à chaque organe, par ex. phlébite oblitérante absente

Tableau 2

Critères diagnostiques pour les maladies à IgG4 2011 [15].

1. L'examen clinique révèle une tuméfaction diffuse/localisée ou une masse dans un ou de nombreux organes
2. Le laboratoire montre une concentration taux sérique élevée d'IgG4 (135 mg/dl)
3. Histopathologie:
 - a) infiltration marquante par lymphocytes et plasmocytes, fibrose
 - b) infiltration par plasmocytes IgG4 positifs avec quotient cellules IgG4/IgG positives >40% et >10 plasmocytes IgG4 positifs/hpf

Diagnostic définitif: tous les 3 critères

Diagnostic probable: critères 1 et 3

Diagnostic possible: critères 1 et 2 plus exclusion d'un autre diagnostic

dans les ganglions lymphatiques, rare dans les glandes lacrymales. Il faut en outre avoir la confirmation d'une infiltration par plasmocytes IgG4 positifs. Il doit donc y avoir un quotient de cellules positives IgG4/IgG >40% et >10 plasmocytes IgG4 positifs/hpf [15]. Les valeurs limites varient quelque peu d'un organe à l'autre [5].

Avec un diagnostic probable ou possible, il faut en outre utiliser les critères spécifiques pour chaque organe (pancréatite auto-immune, maladie de Mikulicz, néphropathie à IgG4 [2]). Dans le cas présenté en introduction, le diagnostic de maladie à IgG4 est probable du fait que les critères 1 et 3 sont remplis.

Les maladies à IgG4 sont pour la plupart corticosensibles. Les lymphomes ou lésions paranéoplasiques répondent également aux glucocorticoïdes, raison pour laquelle il ne faut pas faire de tentative aux stéroïdes avant d'avoir le diagnostic définitif (histologique). Dans le diagnostic différentiel, des maladies semblables telles que syndrome de Sjögren, cholangite sclérosante primitive, maladie de Castleman multicentrique, sarcoïdose et vasculites granulomateuses doivent être exclues [15].

Traitement

L'une des caractéristiques des maladies à IgG4 est leur réponse aussi rapide que bonne aux glucocorticoïdes. Les rémissions spontanées sont même également pos-

sibles [37]. Si la fibrose tissulaire est avancée, les glucocorticoïdes semblent moins efficaces [38]. En l'absence de réponse après une tentative de traitement par glucocorticoïdes à dose suffisante (0,5 mg/kg/PC de prednisolone ont été proposés pour la pancréatite auto-immune), le diagnostic doit être revu [15].

Le rituximab a été utilisé avec succès chez des véritables non-répondeurs aux glucocorticoïdes, mais il n'est pas admis pour les maladies à IgG4. D'autres substances toxiques pour les plasmocytes sont actuellement en phase d'évaluation et semblent très prometteuses. Un traitement chirurgical n'est pas une option en raison des options de traitements médicamenteux citées.

Si l'IgG4 sérique est augmentée lors de la pose du diagnostic, ce paramètre peut être exploité pour le contrôle de l'évolution ou comme indicateur de réponse au traitement, mais aussi de récidence. Typiquement, mais pas toujours, le taux sérique d'IgG4 baisse sous traitement (tab. 1) [37, 39].

Correspondance:

Dr Erik Deman
Kantonsspital Aarau AG
Klinik für Rheumatologie und Physikalische Medizin
Tellstrasse 15
CH-5001 Aarau
[erik.deman\[at\]ksa.ch](mailto:erik.deman[at]ksa.ch)

PD Dr Thomas Daikeler
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[Thomas.Daikeler\[at\]usb.ch](mailto:Thomas.Daikeler[at]usb.ch)

Références recommandées

- Deshpande V, Zen Y, Chan, K et al. Consensus Statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1181–92.
- Okazaki K, Umehara H. Are classification criteria for IgG4-RD now possible? The concept of IgG4-related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan. *Int J Rheumatol.* 2012 Article ID 357071; doi.org/10.1155/2012/357071.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références sous www.medicalforum.ch.