

# Cette patiente est-elle atteinte d'une maladie associée aux IgG4?

par Luke Chen, M.D., FRCPC, MMed

**Cas :** Une femme de 72 ans, originaire de l'Inde orientale, présente une protéinurie de catégorie néphrotique à 7,2 g/jour et un rapport albumine/créatinine (RAC) de 1,360 mg/mmol de créatinine. La biopsie rénale correspond à une glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM). Elle a un long historique de troubles cliniques rares commençant par une masse pancréatique à l'âge de 48 ans. Une histologie de la résection de Whipple a révélé un infiltrat lymphocytaire atypique sans indication de malignité; 15 ans plus tard, des biopsies de l'intestin grêle aux fins d'un bilan pour anémie révélaient un infiltrat lymphocytaire T atypique semblable. À 67 ans, elle présentait une pancréatite auto-immune répondant aux stéroïdes ainsi qu'une enflure bilatérale des glandes parotides et salivaires. Des biopsies excisionnelles de la glande salivaire ont révélé un « infiltrat lymphoplasmocytaire intense avec un nombre assez élevé de centres germinatifs (...) un fond modéré de fibrose et de sclérose. » La patiente a reçu un diagnostic de maladie de Mikulicz.

Son récent bilan sanguin indique une éosinophilie à 1,9 giga/L, une concentration de protéines C-réactives (CRP) de 5,2 mg/L, un résultat négatif au dosage des anticorps antinucléaires (ANA), un faible taux d'albumine à 25 g/L, un taux élevé de protéines totales à 91 g/L avec un taux accru de globulines de 27 g/L (intervalle normal : 7 à 14 g/L) selon un modèle polyclonal avec un taux accru d'immunoglobuline G (IgG) à 41 g/L (intervalle normal : 6,3 à 18 g/L). Elle a été adressée pour déterminer s'il pouvait y avoir un trouble systémique expliquant la néphropathie actuelle et ses antécédents médicaux et si un tel diagnostic unificateur pourrait guider le choix d'un traitement systémique optimal pour sa GEM.

La maladie associée aux IgG4 (IgG4-RD) est une affection fibro-inflammatoire généralement associée à une tuméfaction (enflure) des tissus glandulaires, avec fibrose et infiltration des organes atteints par des lymphocytes polyclonaux, des cellules plasmiques IgG4+ et des éosinophiles. Environ 70 % des patients présentent également des concentrations sériques d'IgG4 élevées. Pratiquement n'importe quel système organique peut être touché, mais comme pour les granulomes non caséifiés de la sarcoïdose, les résultats histologiques observés dans les différents tissus sont très similaires : fibrose « storiforme » (en forme de spirales irrégulières), phlébite oblitérante, infiltrat lymphoplasmocytaire et éosinophilie. L'IgG4-RD a été identifiée comme cause sous-jacente de nombreuses maladies avec lesquelles on ne voyait autrefois aucun lien, comme la pancréatite auto-immune<sup>1</sup>, la maladie de Mikulicz et la fibrosclérose multifocale. Le Tableau 1 énumère d'autres manifestations. Cette brève revue se concentre sur trois questions :

- Quand devrais-je envisager l'IgG4-RD?
- Comment dois-je approcher le diagnostic de l'IgG4-RD?
- Comment dois-je traiter l'IgG4-RD?

La lecture de certaines revues plus approfondies est recommandée<sup>2-4</sup>.

## Quand devrais-je envisager l'IgG4-RD?

Les patients présentent généralement une évolution subaiguë, souvent avec des manifestations pathologiques non reconnues. Les affections les plus fréquentes sont la pancréatite auto-immune, la sialoadénite, l'atteinte des glandes lacrymales et la fibrose rétropéritonéale. Le tiers des patients présenteront également de l'atopie, de l'asthme et de l'éosinophilie<sup>5</sup>. Ce cas présente les manifestations classiques et la probabilité qu'il s'agisse d'IgG4-RD est extrêmement élevée. Ses caractéristiques d'éosinophilie, d'hypergammaglobulinémie polyclonale, d'IgG accrue, de CRP légèrement élevée et d'ANA négatif ou faiblement positif coïncident également avec l'IgG4-RD.

## Comment dois-je approcher le diagnostic de l'IgG4-RD?

Lorsqu'on soupçonne la présence de l'IgG4-RD, les examens diagnostiques du Tableau 2 devraient être envisagés. Le plus important est l'examen pathologique des échantillons tissulaires. Dans de nombreux cas, des échantillons de tissu archivés seront disponibles; sinon, il conviendra de prélever un échantillon de l'organe le plus fortement atteint présentant le plus faible risque de morbidité liée à une biopsie. Une biopsie excisionnelle est préférable à une biopsie par forage. Une biopsie des glandes salivaires accessoires peut être envisagée chez les patients pour qui

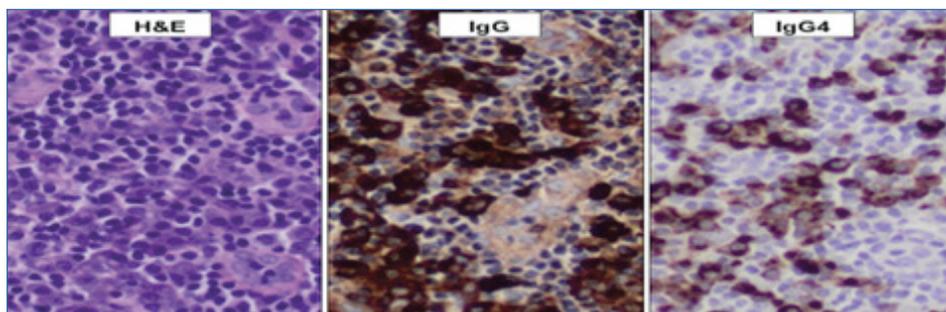


Figure 1.  
Biopsie de ganglion, grossissement x 200.  
Gauche : dense infiltrat de lymphocytes et de cellules plasmatiques (« lymphoplasmocytaire »).  
Centre : nombreuses cellules IgG4-positives.  
Droite : nombreuses cellules IgG4-positives, > 100/champ à fort grossissement et rapport IgG4/IgG > 40 %.  
(Photo gracieusement offerte par le Dr Graham Slack, BC Cancer Agency.)

une biopsie des autres organes atteints (comme pour la fibrose rétro-péritonéale) nécessiterait une laparotomie ou serait associée à un risque trop élevé. Si les résultats histologiques suggèrent une IgG4-RD, il conviendra de procéder à l'immunocoloration des IgG et des IgG4 (Figure 1). Les critères du consensus international<sup>6</sup> s'appliquent, selon lesquels pour la plupart des tissus, une numération des IgG4 > 50 cfg-100/cfg et un rapport IgG4/IgG > 40 % accompagnés de résultats histologiques appropriés ont valeur de diagnostic. De nombreuses cellules IgG4-positives ne sont pas en soit spécifiques et peuvent être observées avec plusieurs « imitateurs » de l'IgG4-RD comme le syndrome de Sjögren, les lymphomes, d'autres tumeurs malignes, la vascularite et la maladie de Castleman. La pancréatite auto-immune classique avec observations radiologiques typiques est le seul cas où une confirmation histologique du diagnostic pourrait ne pas être nécessaire<sup>7</sup>.

La biopsie excisionnelle de la glande salivaire de la patiente effectuée en 1996 a été examinée et a confirmé « un infiltrat lymphoplasmocytaire marqué associé à une fibrose marquée. Le nombre de cellules IgG4-positives est plus élevé et on observe de multiples champs à fort grossissement contenant plus de 100 cellules positives. Le rapport IgG4:IgG est supérieur à 40 %. » Le bilan sanguin a révélé une concentration sérique d'IgG4 élevée remarquable de 25,7 g/L avec d'autres sous-catégories normales ou légèrement élevées (normale < 1,25 g/L). Les évaluations pathologiques et en laboratoire confirment le diagnostic d'IgG4-RD.

### Comment dois-je traiter l'IgG4-RD?

Le traitement vise à atténuer les symptômes, à prévenir les dommages additionnels aux organes et à stabiliser la fibrose (qui est généralement irréversible). Le traitement initial se fait habituellement par la prednisonne 1 mg/kg, laquelle est associée à un taux de réponse de 80 %<sup>8</sup>. La principale toxicité signalée est l'apparition ou l'aggravation du diabète puisque beaucoup de ces patients présentent une insuffisance pancréatique au départ. La déplétion des lymphocytes B avec le rituximab (1 gramme i.v. aux 2 semaines x 2 doses) est très efficace, réduisant les IgG4 par l'ablation des cellules plasmatiques à courte durée de vie qui les produisent<sup>11</sup>. La durée des périodes de rémission est variable et de nombreux patients devront être retraités. L'indice uniformisé des répondants

Tableau 1

### Manifestations communes de l'IgG4-RD par système organique

<b>Gastro-intestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancréatite auto-immune</li> <li>• Cholangite sclérosante</li> <li>• Mésentérite sclérosante</li> </ul>
<b>Tête et cou</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrose angiocentrique à éosinophiles (lésions fibro-inflammatoires boursoufflées des orbites et du tractus respiratoire supérieur)</li> <li>• Pseudotumeur orbitale</li> <li>• Thyroïdite de Riedel</li> <li>• Maladie de Mikulicz (expansion des glandes lacrymales, salivaires et parotides)</li> <li>• Tumeur de Kuttner (expansion des glandes salivaires)</li> </ul>
<b>Allergie/respiratoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthme, atopie, allergie</li> <li>• Sténose de la trachée</li> <li>• Sinusite chronique</li> <li>• Nodules pleuraux et pulmonaires, maladie pulmonaire interstitielle</li> <li>• Médiastinite fibrosante</li> </ul>
<b>Maladie systémique et gros vaisseaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosclérose multifocale (orbites, thyroïde, rétro-péritoine, médiastin)</li> <li>• Anévrisme inflammatoire de l'aorte</li> <li>• Péri-aortite et péri-artérite</li> </ul>
<b>Rénal/rétro-péritonéal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Néphrite tubulo-interstitielle hypocomplémentémique</li> <li>• Glomérulonéphrite extra-membraneuse</li> <li>• Fibrose rétro-péritonéale</li> </ul>
<b>Système nerveux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pachyméningite hypertrophique</li> <li>• Hypophysite</li> <li>• Masses péri-neurales</li> </ul>
<b>Sang et moelle osseuse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypergammaglobulinémie polyclonale (élévation des IgG4, autres sous-catégories d'IgG et autres Ig, parfois jusqu'au syndrome d'hyperviscosité)<sup>9</sup></li> <li>• Éosinophilie</li> <li>• Infiltrat lymphoplasmocytaire et éosinophilique dans la moelle et les ganglions, mais pas de fibrose ou de phlébites oblitérantes<sup>10</sup></li> </ul>

Tableau 2

## Examens diagnostiques courants pour l'IgG4-RD

	Examens	Résultats typiques
	FSC/différentielle/frottis sanguin	Éosinophilie
	CRP (aussi IL-6, autres marqueurs d'inflammation systémique)	Élévation légère-moderée
	Sous-catégories d'IgG	Légère élévation d'IgG4 non spécifique; 30 % des patients atteints d'IgG4-RD ont des concentrations sériques normales d'IgG4. Une concentration sérique élevée d'IgG4 remarquable est utile autant pour le diagnostic que comme marqueur de la maladie.
Bilan sanguin	Immunoglobulines (IgG, IgA, IgM, IgE), protéines sériques et protéinurie, électrophorèse (SPEP, UPEP)	D'autres taux d'immunoglobulines pourraient aussi être élevés. La SPEP et l'UPEP sont des examens importants pour exclure les protéines monoclonales.
	Auto-anticorps	Le résultat pourrait être faiblement positif.
	Autres marqueurs de dommages aux organes cibles : créatinine, enzymes hépatiques, lipase, analyse d'urine, rapport albumine/créatinine dans l'urine	Variable; de nombreux patients pourraient avoir une atteinte subclinique d'organes autres que celui qui présente un problème.
Imagerie	TDM ou IRM de la région atteinte. Certains patients pourraient bénéficier d'un « TDM de stadification » de la tête (sinus) au bassin	Le pancréas et les reins deviennent diffusément élargis. Les organes canaux, comme le canal biliaire et les bronches, présentent un épaississement diffus de la paroi leur donnant une forme de tuyau de pipe.
Pathologie	Échantillons archivés	Tant que des blocs de tissus sont toujours disponibles, le pathologiste devrait pouvoir examiner l'histologie et ensuite demander l'immunocoloration pour l'IgG et l'IgG4 si les caractéristiques typiques sont présentes.
	Nouvelle biopsie	La biopsie excisionnelle est préférable à la biopsie par forage lorsque cela est possible.
	Moelle osseuse/ganglion	Ces tissus sont irréguliers puisque la fibrose et la phlébite oblitérante n'y sont généralement pas visibles; une biopsie d'autres tissus pourrait être requise pour un diagnostic définitif.

IgG4-RD peut être utilisé pour le suivi des patients<sup>12</sup>. Les patients qui présentent une concentration sérique d'IgG4 élevée au départ disposent d'un moyen de suivi non invasif, bien que des rechutes puissent survenir même avec une concentration sérique d'IgG4 normale. La cytométrie de flux des plasmablastes en tant que marqueur plus sensible de l'activité de la maladie est à l'étude<sup>13</sup>.

Cette patiente a très bien répondu à la prednisone (1 mg/kg x 4 semaines, suivies d'une diminution progressive de la dose). Étant donné le fardeau de sa maladie et le risque de progression à une maladie rénale au stade terminal, elle a également reçu du rituximab (1 gramme i.v. x 3 doses). Elle demeure en rémission, avec des concentrations sériques normales d'éosinophiles, d'IgG, d'IgG4 et d'ACR avec le traitement d'entretien par la prednisone (5 mg/jour).

### Références et lectures suggérées :

Pour plus d'information, veuillez écrire à [lchen2@bccancer.bc.ca](mailto:lchen2@bccancer.bc.ca).

- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et coll. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38(10):982-4.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366(6):539-51.
- Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et coll. IgG4-related disease. *Lancet* 2015 [publication électronique avant impression].
- Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et coll. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol*

2014; 9:315-47.

- Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et coll. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy* 2014; 69(2):269-72.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et coll. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25(9):1181-92.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et coll. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3):352-8.
- Masaki Y. Glucocorticoid Treatment in IgG4-RD. Présenté au International Symposium on IgG4-RD and Associated Conditions. Honolulu, Hawaii, 19 février 2014.
- Chen LY, Wong PC, Noda S, et coll. Polyclonal hyperviscosity syndrome in IgG4-related disease and associated conditions. *Clinical Case Reports* 2015 Feb 2 [publication électronique avant impression].
- Cheuk W, Chan JK. Lymphadenopathy of IgG4-related disease: an underdiagnosed and overdiagnosed entity. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29(4):226-34.
- Carruthers MD, Topazian MD, Khosroshahi A, et coll. Rituximab for IgG4-Related Disease: A Prospective Clinical Trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65(Suppl 10):2649.
- Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, et coll. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol* 2012; 2012:259408.
- Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et coll. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2014; 74(1):190-5.

Luke Chen, M.D., FRCPC, MMed

Professeur clinicien adjoint, Division d'hématologie,  
Université de la Colombie-Britannique  
Hématologue, Hôpital général de Vancouver  
Vancouver, Colombie-Britannique