

La maladie associée aux IgG4 : savoir y penser en médecine interne

IgG4-Related Disease : A Diagnosis to Consider in Internal Medicine

S. Chemali¹, A. Tahiat², N. Benfenatki¹, M. Benamer¹

1 : Service de Médecine Interne, EPH Rouiba Alger

2 : Laboratoire de Biologie Médicale, EPH de Rouïba Alger

RÉSUMÉ

La maladie associée aux IgG4 est une entité fibro-inflammatoire systémique récemment individualisée, caractérisée par une infiltration tissulaire non maligne riche en lymphoplasmodocytes polyclonaux IgG4+ et fréquemment associée à une fibrose tissulaire progressive pouvant conduire à des lésions organiques sévères. Cette affection chronique se distingue par une atteinte multisystémique, souvent pseudotumorale, une évolution marquée par des phases de poussées et de rémissions et une réponse généralement spectaculaire à la corticothérapie. La physiopathologie de cette maladie reste encore imparfaitement élucidée et fait actuellement l'objet de nombreuses recherches. En l'absence de biomarqueur biologique spécifique, l'examen histologique demeure la pierre angulaire du diagnostic. Dans ce contexte, les critères de classification ACR/EULAR récemment proposés constituent une avancée importante permettant de mieux standardiser le diagnostic et d'encadrer les futures études cliniques, thérapeutiques et physiopathologiques. Malgré une réponse initiale généralement favorable à la corticothérapie, le risque de rechute reste élevé après l'arrêt du traitement, estimé entre 30 % et 50 %, et s'accompagne d'une toxicité cumulative potentielle des glucocorticoïdes. Les progrès récents dans la compréhension de l'immunopathogénèse de la maladie ont conduit au développement de thérapies ciblées qui pourraient représenter une évolution majeure dans la prise en charge de cette pathologie. Par son caractère multisystémique, sa capacité à mimer de nombreuses pathologies rencontrées en médecine interne et l'absence de biomarqueur diagnostique spécifique, la maladie associée aux IgG4 constitue une affection que le médecin interniste doit savoir évoquer précocement.

Mots clés : Maladie associée aux IgG4 – Fibrose – Diagnostic différentiel – Corticothérapie – Rituximab – Thérapies ciblées.

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a recently recognized systemic fibro-inflammatory disorder characterized by non-malignant tissue infiltration rich in IgG4-positive polyclonal lymphoplasmodocytes and frequently associated with progressive tissue fibrosis that may lead to significant organ damage. This chronic condition is typically characterized by multisystem involvement, often presenting as pseudotumoral lesions, a clinical course marked by relapses and remissions, and a generally dramatic response to glucocorticoid therapy. The pathophysiological mechanisms underlying IgG4-RD remain incompletely understood and continue to be an area of active investigation. In the absence of a specific biological marker, histological examination remains the cornerstone of diagnosis. In this context, the recently proposed ACR/EULAR classification criteria represent a major advance, providing a standardized framework for future clinical, therapeutic, and pathophysiological studies. Although the initial response to corticosteroid therapy is usually favorable, relapse rates remain high after treatment discontinuation, occurring in approximately 30% to 50% of cases, and long-term glucocorticoid exposure may lead to cumulative toxicity. Recent advances in the understanding of the immunopathogenesis of IgG4-related disease have led to the development of targeted therapies that go beyond conventional immunosuppression and may represent a significant step forward in disease management. Because of its multisystemic nature, its ability to mimic a wide range of diseases commonly encountered in internal medicine, and the absence of a specific diagnostic biomarker, IgG4-related disease represents an important condition that internists should be able to recognize early.

Keywords: IgG4-related disease – Fibrosis – Differential diagnosis –

Glucocorticoids – Rituximab – Targeted therapies.

I. INTRODUCTION

La maladie associée aux IgG4 (MAG4), également appelée maladie liée aux IgG4 (ML-IgG4) et connue au niveau international sous le terme consensuel d'IgG4-related disease (IgG4-RD), est une entité anatomo-clinique fibro-inflammatoire rare, d'individualisation relativement récente. Elle se caractérise par une ou plusieurs atteintes d'organes associées à une infiltration tissulaire non maligne riche en lymphoplasmodocytes polyclonaux IgG4+ et fréquemment accompagnée d'une fibrose tissulaire parfois mutilante [1]. La pancréatite sclérosante lymphoplasmodocytaire, ultérieurement reconnue comme pancréatite auto-immune de type 1, constitue l'une des premières manifestations décrites de cette affection [2]. Bien que certaines atteintes d'organes aujourd'hui intégrées dans le spectre de la MAG4 aient été décrites antérieurement comme des entités distinctes, ce n'est qu'en 2001 qu'une association entre une élévation polyclonale des IgG4 sériques — absente dans les autres pathologies pancréato-biliaires — et la pancréatite auto-immune de type 1 a été rapportée pour la première fois [3]. Le concept de maladie à IgG4 a été formalisé au Japon en 2003 par Kamisawa et coll., après la mise en évidence d'un infiltrat riche en plasmocytes IgG4+ au sein de tissus fibro-inflammatoires, initialement dans le pancréas puis dans d'autres organes tels que les ganglions lymphatiques, les glandes salivaires et la moelle osseuse [4]. Ce concept a conduit à la définition d'une « maladie systémique à IgG4 », caractérisée par la possibilité d'atteintes mono- ou multiviscérales survenant de manière concomitante ou successive au cours de l'évolution, et partageant des caractéristiques histologiques communes, notamment la présence d'infiltrats plasmocytaires IgG4+. Ainsi, plusieurs affections inflammatoires auparavant considérées comme distinctes sont aujourd'hui regroupées dans le spectre de la MAG4, notamment la pancréatite auto-immune, la fibrose rétro-péritonéale, la pseudotumeur inflammatoire, la périarthritis, le syndrome de Mikulicz, la tumeur de Küttner et la thyroïdite de Riedel [5]. En raison de sa présentation multisystémique, de sa capacité à mimer de nombreuses pathologies rencontrées en médecine interne et de la nécessité d'une approche diagnostique rigoureuse, la maladie associée aux IgG4 constitue une affection que le médecin interniste doit savoir évoquer précocement.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence et la prévalence de la maladie associée aux IgG4 (MAG4) demeurent mal connues et probablement sous-estimées, en raison de la reconnaissance relativement récente de cette entité. Les premières descriptions proviennent d'Asie, notamment du Japon, mais la maladie est désormais rapportée en Europe, aux États-Unis et dans de nombreux pays à travers le monde. Il s'agit d'une affection rare dont l'incidence n'est pas clairement établie dans les pays occidentaux. Au Japon, elle est estimée entre 0,28 et 1,08 cas pour 100 000 habitants [6]. Le manque de sensibilité et de spécificité des marqueurs biologiques disponibles peut contribuer à une sous- ou surestimation de la fréquence réelle de la maladie. Sur le plan épidémiologique, la MAG4 touche préférentiellement l'homme, mais le sex-ratio varie selon l'organe atteint : une prédominance masculine est observée dans les atteintes pancréato-biliaires (4 H/1 F), tandis que les formes limitées à la tête et au cou sont plus fréquentes chez la femme (3 F/1 H) [7-9]. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 60 ans. Les premiers symptômes apparaissent en moyenne vers 50 ans, le diagnostic étant le plus souvent posé entre 55 et 65 ans [8-9]. Les femmes semblent présen-

ter des symptômes et être diagnostiquées plus précocement que les hommes [8]. De rares cas pédiatriques ont également été rapportés dans la littérature [10].

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Les IgG4, tout comme les IgE, sont induites par les lymphocytes T helper de type 2 (Th2) et leurs cytokines IL-4 et IL-13. L'IgG4 possède des propriétés structurales particulières : cette immunoglobuline peut échanger l'une de ses chaînes lourdes avec une autre molécule d'IgG4, formant ainsi un anticorps fonctionnellement bispécifique capable de reconnaître deux antigènes distincts. Cette configuration rend l'activation du complément difficile et limite son interaction avec les récepteurs Fc β , réduisant ainsi l'activation des réponses immunitaires cellulaires et médiées par le complément [11].

Le rôle pathogénique exact des IgG4 dans la MAG4 demeure controversé. Des travaux expérimentaux ont montré que l'injection d'IgG4 provenant de patients atteints de MAG4 chez des souris Balb/c pouvait induire un phénotype proche de celui observé chez les patients, avec atteinte pancréatique et salivaire, suggérant un possible rôle pathogène [12]. Toutefois, une élévation des IgG4 sériques peut également être observée dans d'autres pathologies fibro-inflammatoires ou néoplasiques. Malgré les progrès réalisés ces dernières années, les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la MAG4 restent encore imparfaitement élucidés. La dysrégulation des lymphocytes B apparaît aujourd'hui comme un élément central du processus pathogénique. Une réponse immunitaire adaptative, déclenchée par un facteur encore inconnu, conduirait à l'infiltration de plasmocytes IgG4+ et au développement d'une fibrose progressive dans les organes atteints. Certains facteurs environnementaux, notamment une exposition professionnelle à l'amiante ou à certaines poussières minérales, ont été rapportés dans les formes pancréato-biliaires de la maladie [13] et pourraient contribuer à la prédominance masculine et à l'âge tardif de survenue. Des observations de cas chez des jumeaux homozygotes suggèrent également l'existence de facteurs génétiques prédisposants [14]. Plusieurs auto-anticorps dirigés contre différents cibles antigéniques (anti-galectine-3, anti-annexine A11, anti-prohibitin, anti-laminin-511-E8) ont été identifiés chez certains patients, mais aucun n'est spécifique de la maladie. Les antigènes cibles demeurent encore mal définis, bien que la galectine-3 ait été proposée comme candidat potentiel [15]. La maladie est également caractérisée par une expansion de plasmoblastes oligoclonaux IgG4+ dans le sang périphérique et les tissus. Cette expansion est favorisée par les lymphocytes T folliculaires helper (Tfh), en particulier les Tfh2 producteurs d'IL-4, ainsi que par les lymphocytes T cytotoxiques CD4+ [16]. En association avec les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, ces populations cellulaires participeraient au développement des lésions inflammatoires et de la fibrose par la production de cytokines pro-inflammatoires (notamment IL-1 β) et pro-fibrosantes (TGF- β) [17]. Une corrélation positive a été observée entre les taux sériques d'IgG4, le nombre d'organes atteints, l'activité de la maladie et le risque de rechute. Ces différentes populations cellulaires constituent aujourd'hui des cibles thérapeutiques potentielles dans la prise en charge de la maladie.

IV. PRÉSENTATION DE LA MALADIE

La maladie associée aux IgG4 (MAG4) est souvent suspectée de manière fortuite à partir d'anomalies radiologiques difficilement distinguables d'atteintes néoplasiques. L'évolution est généralement subaiguë, tandis que la fièvre, la perte de poids et l'asthénie sont inhabituelles. Une atteinte multiviscérale est observée chez 40 à 60 % des patients au moment du diagnostic. La maladie touche préférentiellement les tissus glandulaires, mais pratiquement tous les organes peuvent être concernés, à l'exception des synoviales [18].

1. Clinique : La présentation clinique est polymorphe. Un ou plusieurs organes peuvent être atteints, le plus souvent dans la même région anatomique, de manière synchrone ou métachrone. La fréquence des atteintes varie selon les séries et le mode de recrutement.

1.1 Les atteintes les plus fréquentes et évocatrices de la maladie :

Les atteintes les plus évocatrices concernent :

- les glandes salivaires et lacrymales
- l'appareil pancréato-biliaire (pancréatite auto-immune et cholangite sclérosante associée aux IgG4)
- le rétropéritoine
- le rein
- les ganglions lymphatiques.

Les pancréatites associées aux IgG4 sont observées dans environ 40 % des cas. Les adénopathies sont également fréquentes, souvent centimétriques et d'aspect réactionnel. Elles peuvent être régionales d'une atteinte d'organe ou diffuses dans un contexte de polyadénopathies pouvant évoquer certains diagnostics différentiels.

1.2 Présentations atypiques : Certaines manifestations cliniques ou biologiques moins typiques peuvent révéler la maladie, notamment :

- glomérulonéphrite extra-membraneuse
- péricardite pouvant évoluer vers une constriction
- pleurésie
- prostatite
- pachyméningite
- hypophysite
- hypocomplémentémie
- hyperéosinophilie.

1.3 Principales atteintes d'organes

Les atteintes peuvent être schématiquement regroupées en trois grandes sphères anatomiques.

1.3.1 Atteintes pancréato-biliaires : Elles regroupent les pancréatites auto-immunes et les cholangites associées aux IgG4. L'atteinte pancréatique se présente souvent sous forme pseudo-tumorale avec un œdème localisé ou diffus du pancréas. Des douleurs abdominales ou un ictère peuvent être présents, parfois associés à une insuffisance pancréatique endocrine ou exocrine. Une caractéristique importante de la pancréatite auto-immune associée à la MAG4 est la possibilité d'atteintes concomitantes d'autres organes tels que les reins, les voies biliaires, les ganglions lymphatiques ou l'orbite. L'atteinte des voies biliaires peut se manifester par un ictère lié à une inflammation des voies biliaires intra- ou extra-hépatiques. L'atteinte bilio-pancréatique peut parfois mimer une néoplasie [19].

1.3.2 Atteintes rétropéritonéales et vasculaires : La MAG4 peut également affecter les structures rétropéritonéales, réalisant des tableaux de fibrose rétropéritonéale ou de péri-aortite associée aux IgG4. Des atteintes vasculaires intéressant l'aorte abdominale, les artères iliaques, rénales ou mésentériques peuvent être observées [18]. La symptomatologie dépend des structures anatomiques atteintes. L'engainement des uretères peut entraîner une hydronéphrose et une insuffisance rénale obstructive. Des aortites, bien que plus rares, peuvent également survenir. L'atteinte rénale est rapportée dans environ un tiers des cas et correspond le plus souvent à une néphrite tubulo-interstitielle à IgG4. Une atteinte glomérulaire de type extra-membraneuse peut être associée mais reste rare [20]. Des hypodensités corticales rénales au scanner sont évocatrices bien que non spécifiques.

1.3.3 Atteintes de la tête et du cou : Le syndrome de Mikulicz correspond à l'association d'une salivariite et d'une dacryoadénite liées aux IgG4. La xérophtalmie et la xérophtalmie sont inconstantes. L'atteinte orbitaire peut se manifester par des pseudotumeurs inflammatoires intra-orbitaires avec infiltration de la graisse intraconique et des muscles oculomoteurs. L'élargissement du nerf infra-orbitaire en IRM constitue un signe particulièrement évocateur. Ces atteintes peuvent être associées à une pancréatite auto-immune de type 1 ou à une néphrite interstitielle, le plus souvent avec des auto-anticorps négatifs [18]. Des manifestations sinusiennes ou d'allure atypique peuvent également être observées. Des atteintes otologiques, nasales ou pharyngées ont été plus rarement rapportées [18].

1.4 Atteintes plus rares : Des atteintes pulmonaires, souvent découvertes fortuitement à l'imagerie et peu symptomatiques, peuvent être observées sous forme d'épaississements péribronchovasculaires, d'atteintes micronodulaires ou interstitielles, voire de nodules pseudotumoraux [21]. D'autres localisations plus rares ont été décrites : atteintes méningées avec possible atteinte des nerfs crâniens, hypophysite, médiastinite, thyroïdite de Riedel, atteintes prostatiques, cutanées, osseuses ou digestives, notamment la mésentérite rétractile. Des atteintes testiculaires, des neuropathies périphériques ou des atteintes artérielles, y compris coronaires, ont également été rapportées. Enfin, quelques observations exceptionnelles de synovites ou d'arthrites associées aux IgG4 ont été décrites, touchant notamment les mains, les épaules et plus rarement les genoux, les chevilles ou les articulations sacro-iliaques [1].

2. Imagerie : L'imagerie est généralement peu spécifique, montrant des images d'infiltration fibro-inflammatoire diffuse ou focale des organes atteints, rendant souvent difficile la distinction entre une MAG4 et un processus néoplasique. Plusieurs études ont cependant démontré l'intérêt de la tomographie par émission de positons utilisant le fluorodésoxyglucose (TEP-TDM au 18FDG) dans l'évaluation de la distribution de la maladie. Les lésions actives de MAG4 apparaissent habituellement hypermétaboliques à la TEP-TDM. Cet examen est particulièrement utile au moment du diagnostic pour réaliser le bilan d'extension initial, détecter d'éventuelles atteintes multiviscérales et orienter les biopsies diagnostiques. Il peut également contribuer au suivi évolutif de la maladie sous traitement [23]. Dans certaines formes infracliniques, la TEP-TDM au 18FDG peut mettre en évidence des lésions hypermétaboliques non suspectées cliniquement et ainsi orienter vers le diagnostic.

3. Histologie : La documentation histologique, orientée par les données cliniques, biologiques et radiologiques, constitue l'élément clé du diagnostic de

la MAG4 et permet d'éliminer les principaux diagnostics différentiels. Les principales anomalies histologiques ont été synthétisées lors d'un consensus d'experts anatomopathologistes en 2012 [24]. Trois anomalies majeures peuvent être observées, de manière isolée ou associée : un infiltrat lymphoplasmocytaire dense, une fibrose caractéristique dite « storiforme », et des lésions de phlébite oblitérante correspondant à une infiltration inflammatoire de la lumière des structures veineuses. La présence d'éosinophiles au sein de l'infiltrat inflammatoire et des lésions de phlébite non oblitérante sont également fréquentes, bien que non spécifiques de la maladie. L'absence d'éléments histologiques évocateurs d'un autre diagnostic constitue également un argument important, notamment l'absence de nécrose, de vascularite, de granulomes, de prédominance de polynucléaires neutrophiles ou d'histiocytes, ainsi que l'absence de cellules atypiques ou monoclonales. L'immunohistochimie contribue au diagnostic en mettant en évidence un ratio IgG4+/IgG supérieur à 40 %, associé à un nombre variable de plasmocytes IgG4+ par champ à fort grossissement selon l'organe étudié et le type de biopsie. Enfin, les biopsies d'organes profonds étant parfois difficiles à obtenir et susceptibles de générer des faux négatifs en raison d'un échantillonnage limité, une exérèse tissulaire est généralement préférée à une ponction à l'aiguille fine

4. Marqueurs biologiques :

4.1 IgG4 : Le dosage des IgG4 sériques est facilement accessible mais reste peu performant pour le diagnostic de la MAG4. L'élévation des IgG4 sériques est inconstante et ne constitue ni un marqueur spécifique ni un marqueur sensible. Elle peut être observée dans d'autres pathologies, notamment certaines granulomatoses, vascularites ou déficits immunitaires sans MAG4 associée. Inversement, près d'un tiers des patients atteints de MAG4 présentent des IgG4 sériques normales, en particulier dans les formes localisées. Ainsi, l'absence d'élévation des IgG4 ne permet pas d'exclure le diagnostic lorsque le tableau clinique est évocateur. Par ailleurs, les concentrations sériques d'IgG4 ne reflètent pas toujours l'activité de la maladie. Les taux élevés sont plus fréquemment observés en cas d'atteinte multiviscérale. Certaines difficultés d'interprétation doivent également être prises en compte, notamment l'effet prozone pouvant entraîner de faux résultats négatifs (10–20 %). Cet artefact doit être suspecté devant une discordance entre une hypergammaglobulinémie polyclonale et un taux normal d'IgG4, le taux pouvant s'élever après dilution de l'échantillon. Pour un seuil de 135 mg/dL, la sensibilité et la spécificité de l'élévation des IgG4 sériques ont été estimées respectivement à 35 % et 60 %, avec une valeur prédictive positive d'environ 34 %. L'utilisation du ratio IgG4 sériques/IgG totales n'améliore pas significativement les performances diagnostiques [25]. Une élévation du ratio kappa/lambda peut également être observée, les IgG4 étant le plus souvent d'isotype kappa. Toutefois, ce paramètre présente un intérêt limité et ne constitue pas un critère diagnostique

4.2 Plasmablastes : Les plasmablastes circulants constituent un biomarqueur potentiellement plus sensible que les IgG4 sériques. Leur augmentation est généralement associée à l'activité de la maladie et à l'atteinte multiviscérale. Cependant, cette élévation reste non spécifique et peut être observée dans d'autres pathologies telles que le syndrome de Sjögren, la sarcoïdose ou la cirrhose biliaire primitive. Le dosage des plasmablastes circulants, ainsi que celui d'autres biomarqueurs immunologiques (cellules Tfh-like ou lymphocytes T CD4+ cytotoxiques circulants), demeure peu accessible en pratique courante et n'a pas encore été validé comme outil diagnostique. À ce jour, le dosage des plasmablastes semble surtout utile dans le suivi évolutif de la maladie plutôt que dans le diagnostic de la MAG4.

4.3 Autres marqueurs biologiques : Outre les anomalies biologiques liées aux atteintes d'organes (initiales ou secondaires à la compression fibrotique), diverses anomalies biologiques non spécifiques peuvent être observées. Les marqueurs inflammatoires sont inconstants. La vitesse de sédimentation et la protéine C-réactive, généralement modérément élevées, sont rapportées respectivement chez environ 53 % et 40 % des patients. Une hypergammaglobulinémie polyclonale est fréquente, retrouvée dans près de 73 % des cas. L'activation polyclonale prédomine sur les IgG4 mais peut également concerner les autres sous-classes d'IgG : IgG1 (70 %), IgG2 (54 %) et IgG3 (40 %). Une hyperéosinophilie et/ou une élévation des IgE peuvent également être observées, parfois marquées, chez environ un tiers des patients, traduisant probablement un contexte immuno-allergique associé. Une hypocomplémentémie (C3 et/ou C4) est rapportée dans environ 30 % des cas, en particulier chez les patients présentant une atteinte rénale, notamment une néphrite tubulo-interstitielle, ou dans les formes systémiques de la maladie [11]. Des autoanticorps non spécifiques peuvent être détectés à faible titre, notamment les anticorps antinucléaires (environ 25 %). En revanche, les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont généralement absents. La présence d'autoanticorps spécifiques tels que les anticorps lupiques, anti-SSA/SSB ou les ANCA doit conduire à rechercher un diagnostic différentiel. Enfin, certaines anomalies immunologiques, telles que l'augmentation des lymphocytes T folliculaires helper circulants (Tfh) exprimant le récepteur PD-1 ou la présence de lymphocytes T CD4+ cytotoxiques,

ont été décrites. Ces marqueurs reflètent principalement un état d'activation immunitaire et restent non spécifiques de la MAG4. Dans l'ensemble, aucun de ces biomarqueurs ne possède une valeur diagnostique fiable, y compris les IgG4 sériques, qui demeurent utiles mais non spécifiques.

V. CRITÈRES « DIAGNOSTIQUES » ET CRITÈRES DE CLASSIFICATION

1. Critères diagnostiques complets [26] : En 2011, un consensus d'experts japonais a proposé les premiers critères dits diagnostiques, appelés Critères diagnostiques complets (CDC), applicables à l'ensemble des atteintes d'organes. Ces critères reposent sur la combinaison d'arguments cliniques, sérologiques et histologiques :

1. Atteinte d'organe typique, caractérisée par une infiltration diffuse ou une masse pseudo-tumorale.
 2. Élévation des IgG4 sériques > 135 mg/dL.
 3. Arguments histologiques caractéristiques :
 - infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire,
 - ratio IgG4+/IgG+ > 40 % et >10 plasmocytes IgG4+ par champ à fort grossissement (HPF),
 - fibrose à l'examen histopathologique
- Selon ces critères, le diagnostic peut être classé en :
- MAG4 définie : 1 + 2 + 3
 - MAG4 probable : 1 + 3
 - MAG4 possible : 1 + 2

2. CDC révisés (2020) [27] : Les critères CDC ont été révisés en 2020. Les modifications concernent principalement les critères histologiques. Le diagnostic repose désormais sur la présence d'au moins deux des trois éléments suivants

1. Infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire dense associé à une fibrose
 2. Ratio IgG4+/IgG+ > 40 % et >10 plasmocytes IgG4+ par HPF
 3. Fibrose de type storiforme ou phlébite oblitérante
- Ces critères visent à améliorer la spécificité diagnostique et à mieux distinguer la maladie des diagnostics différentiels fibro-inflammatoires.

3. Critères de classification ACR/EULAR (2019) [28] : Les critères de classification proposés en 2019 par l'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) représentent une avancée majeure pour la standardisation des études cliniques. Après vérification d'un critère d'entrée clinique, radiologique ou histologique, et en l'absence de cri-

Tableau 01 : Critères ACR/EULAR pour le diagnostic de maladie associée aux IgG4 (MAG4), d'après Wallace et al. Ann Rheum Dis 2020

Etape 1. Critère d'entrée	
Atteinte d'organe clinique ou radiologique typique*, avec infiltration ou masse pseudo-tumorale ou Documentation histologique d'une infiltration lymphoplasmocytaire d'étiologie incertaine dans l'un de ces organes	Si présent => Etape 2
Etape 2. Critères d'exclusion	
Cliniques	
Fièvre	Oui/Non
Pas de réponse objective aux corticoïdes	
Biologiques	
Leucopénie et thrombopénie non expliquées	Oui/Non
Eosinophilie sanguine (> 3000/mm3)	
ANCA anti-PR3 ou anti-MPO positifs	
Anti-SSA ou SSB positifs	
Anti-DNA natifs, RNP ou Sm positifs	
Autres auto-Ac spécifiques	
Cryoglobulinémie	
Radiologiques	
Anomalies évocatrices de néoplasie et/ou d'infection sans évaluation suffisante	Oui/Non
Progression radiologique rapide	
Atteinte des os longs compatible avec un Erdheim-Chester	
Splénomégalie	
Histologiques	
Infiltrats cellulaires évocateurs de néoplasie insuffisamment typés	Oui/Non
Marqueurs évocateurs de tumeur myofibroblastique	
Présence marquée de neutrophiles	
Vascularite nécrosante	
Nécrose prédominante	
Inflammation principalement granulomateuse	
Caractéristiques histologiques de pathologie macrophagique/histiocytaire	
Diagnostic connu d'une des pathologies d'exclusion suivantes :	
Maladie de Castleman multicentrique	Oui/Non
Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique (si une atteinte pancréato-biliaire est présente)	

Etape 3. Critères d'inclusion					
Histologie					
Biopsie non informative					+ 0
Infiltrat lympho-plasmocytaire dense					+ 4
Infiltrat lympho-plasmocytaire dense <u>et</u> phlébite oblitérante					+ 6
Infiltrat lympho-plasmocytaire dense <u>et</u> fibrose storiforme <u>avec ou sans</u> phlébite oblitérante					+ 13
Immunohistochimie					+ 0-16
Nombre de plasmocytes IgG4+ / champ à fort grossissement					
Ratio IgG4+/IgG+ (ou CD138+)	0 à 9	Non déterminé	10 à 50	≥ 51	
	0 à 40%	0	7	7	7
	Non déterminé	0	7	7	7
	41 à 70%	7	7	14	14
	≥ 70%	7	7	14	16
Taux d'IgG4 sériques					
Normal ou non évalué					+ 0
> Normal mais < 2 x la limite supérieure de la normale					+ 4
2 à 5 x la limite supérieure de la normale					+ 6
≥ 5 x la limite supérieure de la normale					+ 11
Atteinte bilatérale des glandes lacrymales, parotides, sublinguales ou sous-mandibulaires					
Aucune					+ 0
Un type de glandes					+ 6
Deux ou plusieurs types de glandes atteints					+ 14
Poumon et thorax					
Non évalués ou sans anomalies					+ 0
Épaississements péri-bronchovasculaires et septaux					+ 4
Épaississement tissulaire paravertébral thoracique					+ 10
Pancréas et voies biliaires					
Non évalués ou sans anomalies					+ 0
Épaississement diffus du pancréas (perte des lobulations)					+ 8
Épaississement diffus du pancréas et halo périphérique hypodense					+ 11
Épaississement diffus du pancréas avec atteinte de l'arbre biliaire					+ 19
Rein					
Non évalué ou sans anomalies					+ 0
Hypocomplémentémie					+ 6
Épaississement tissulaire péri-rénal ou pelvien					+ 8
Hypodensités bilatérales du cortex rénal					+ 10
Rétropéritoine					
Non évalué ou sans anomalies					+ 0
Épaississement diffus de la paroi de l'aorte abdominale					+ 4
Infiltration tissulaire circonférentielle ou antérolatérale autour de l'aorte sous rénale ou des artères iliaques					+ 8
Etape 4. Score : un cas peut être classé en maladie associée aux IgG4 si : le critère d'entrée est rempli, aucun critère d'exclusion n'est présent, et le score total est ≥ 20					

tères d'exclusion, un système de score pondéré est appliqué. Un score ≥ 20 points permet de classer un patient comme atteint de MAG4. Ces critères ont été principalement développés pour la recherche clinique, afin d'harmoniser les cohortes d'étude et les essais thérapeutiques.

Les atteintes articulaires ne font pas partie des manifestations classiques de la MAG4 et ne figurent donc pas parmi les critères cliniques de classification proposés par American College of Rheumatology et European League Against Rheumatism. La présence de manifestations articulaires prédominantes doit avant tout conduire à discuter un diagnostic différentiel. Par ailleurs, l'existence d'anomalies osseuses radiologiques constitue même un critère d'exclusion dans les critères de classification de la maladie à IgG4 [29]. L'association d'une MAG4 histologiquement confirmée avec une autre maladie systémique (telle que la sarcoïdose, l'artérite de Takayasu, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, la granulomatose avec polyangéite ou la polyarthrite rhumatoïde) est rare mais décrite dans la littérature. Dans la majorité des cas, ces pathologies étaient préexistantes à la maladie liée aux IgG4 [30]. La survenue de syndromes de chevauchement (overlap syndromes) a également été rapportée, bien que de manière exceptionnelle, notamment chez des patients

jeunes ou pédiatriques présentant des vascularites associées aux ANCA ou certains déficits immunitaires monogéniques [30,31]. Ces observations ont conduit à évoquer l'existence de formes secondaires de MAG4. Toutefois, l'absence de critères immunologiques dans les critères de classification ACR/EULAR ne permet généralement pas de classer ces patients comme atteints de MAG4. L'existence de mécanismes physiopathologiques communs, d'un phénotype particulier ou d'une évolution spécifique associant ces pathologies reste encore à élucider.

4. Score d'activité : L'IgG4-RD Responder Index, développé pour évaluer l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique, constitue actuellement l'outil le plus utilisé dans les essais cliniques. Ce score s'est montré bien corrélé à l'activité de la maladie et représente un instrument prometteur pour le suivi évolutif des patients.

VI-DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Le diagnostic de la maladie liée aux IgG4 (MAG4) repose largement sur une démarche d'exclusion. En raison du caractère multisystémique de l'affection et de la diversité de ses présentations cliniques, il est essentiel de la différencier de plusieurs pathologies susceptibles de présenter des manifestations similaires. Les principaux diagnostics différentiels incluent les affections infectieuses, les pathologies malignes (notamment les cancers d'organes et les lymphomes), ainsi que diverses maladies inflammatoires ou systémiques telles que la sarcoïdose, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la cholangite sclérosante primitive, le syndrome de Sjögren, la maladie de Castleman, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement syndrome de Churg-Strauss), certaines histiocytoses ou encore la fibrose rétropéritonéale idiopathique. Bien que des taux sériques élevés d'IgG4 ou une augmentation des plasmablastes circulants puissent également être observés dans certaines de ces pathologies, les critères diagnostiques et les stratégies thérapeutiques diffèrent nettement. L'absence de biomarqueur pathognomonique de la maladie liée aux IgG4 peut conduire à la réalisation d'explorations invasives parfois inutiles, contribuant à une errance diagnostique et à un retard dans l'instauration du traitement. Or, une prise en charge précoce, reposant principalement sur la corticothérapie, peut être particulièrement efficace pour contrôler l'inflammation fibro-inflammatoire et limiter les séquelles fonctionnelles liées à l'atteinte des organes.

VII. TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique de la maladie liée aux IgG4 (MAG4) a fait l'objet d'un premier consensus international d'experts en 2015, suivi plus récemment par la proposition d'un algorithme thérapeutique par un groupe d'experts européens [32, 33]. Un traitement est généralement nécessaire afin de prévenir l'évolution vers une fibrose irréversible et une dysfonction d'organe. L'indication thérapeutique dépend du tableau clinique et du type d'atteinte organique. Elle est recommandée lorsque des organes vitaux sont menacés, même chez un patient asymptomatique [33]. À l'inverse, dans certaines atteintes limitées, notamment salivaires ou ganglionnaires, une surveillance clinique simple peut être envisagée.

1. Corticothérapie : Les corticostéroïdes constituent le traitement de première ligne. Un consensus international recommande un traitement d'attaque par prednisolone à la dose de 0,6 mg/kg/j pendant 4 semaines, suivi d'une décroissance progressive (par exemple 5 mg toutes les deux semaines), afin d'atteindre une dose ≤ 7,5 mg/j après environ 12 semaines, selon le contexte clinique. La majorité des patients présentent une réponse rapide, généralement en quelques jours à quelques semaines, caractérisée par une amélioration clinique, une réduction de la taille des lésions et une diminution des taux sériques d'IgG4. Une rémission clinique et radiologique est ainsi obtenue dans la majorité des cas. Dans certaines situations particulières, notamment en cas d'atteinte sévère menaçant un organe (hydronéphrose avec insuffisance rénale sévère, atteinte biliaire obstructive) ou de maladie multiviscérale, des doses plus élevées (jusqu'à 1 mg/kg/j) ou des bolus intraveineux de méthylprednisolone peuvent être nécessaires afin d'obtenir un contrôle rapide de la maladie [34]. Cependant, les doses élevées de glucocorticoïdes n'ont pas démontré de supériorité d'efficacité par rapport au schéma standard. Par ailleurs, certaines lésions fibrosantes avancées, comme dans la fibrose rétropéritonéale, répondent moins bien au traitement. La MAG4 est caractérisée par une corticosensibilité initiale dans plus de 90 % des cas [35]. L'absence de réponse aux corticostéroïdes doit conduire à reconsidérer le diagnostic, cette situation constituant un critère d'exclusion dans les critères de classification ACR/EULAR. La durée optimale de la corticothérapie n'est pas clairement définie. Elle peut être arrêtée après 3 à 6 mois dans les formes peu sévères ou en cas d'intolérance, ou poursuivie à faible dose pendant 2 à 3 ans en présence de facteurs de risque de rechute [36].

Le risque de rechute après arrêt du traitement est estimé entre 30 et 50 %. Les principaux facteurs associés à un risque accru de rechute incluent :

- élévation importante des IgG4 sériques
- atteinte multiviscérale
- péri-aortite
- score d'activité IgG4-RD Responder Index > 9
- élévation des IgE totales
- hyperéosinophilie
- augmentation persistante des plasmablastes
- réduction trop rapide de la corticothérapie.

Chez les patients à haut risque de rechute ou présentant une atteinte initiale sévère, un traitement d'entretien peut être instauré d'emblée, reposant soit sur une corticothérapie prolongée à faible dose, soit sur l'introduction d'un traitement épargneur de corticoïdes, tel qu'un immunosuppresseur conventionnel ou le rituximab.

2. Immunosuppresseurs conventionnels : Les immunosuppresseurs classiques, notamment le mycophénolate mofétil et le méthotrexate, sont principalement utilisés comme traitements épargneurs de corticoïdes ou comme traitement d'entretien après une rémission initiale. Toutefois, les données concernant leur efficacité restent limitées. Leur utilisation est souvent réservée aux formes légères à modérées ou aux situations où les biothérapies sont indisponibles ou contre-indiquées [36].

3. Rituximab : Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 ciblant les lymphocytes B, représente actuellement la biothérapie la plus étudiée dans la MAG4. Dans l'étude prospective ouverte de Carruthers et al., deux perfusions de 1 g à deux semaines d'intervalle ont permis d'obtenir une réponse clinique chez 97 % des patients, avec une rémission complète chez 40 % à 12 mois. Toutefois, une rechute a été observée dans environ 40 % des cas [37]. Le rituximab est généralement utilisé en deuxième ligne, mais peut être proposé plus précocement dans certaines situations, notamment en cas d'atteinte rénale associée, où il semble réduire le risque de rechute [20]. Il constitue également une alternative efficace dans les formes réfractaires ou corticodépendantes.

4. Thérapies émergentes

Les progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la MAG4 ont conduit au développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblées [38, 39].

4.1 Inebilizumab : Anticorps monoclonal anti-CD19, pouvant induire une déplétion plus large des lymphocytes B et potentiellement prolonger la durée de rémission.

4.2 Obexelimab (XmAb5871) : Molécule ciblant le CD19 tout en activant le récepteur inhibiteur FcγRIIb, permettant une modulation fonctionnelle des lymphocytes B.

4.3 Inhibiteurs de BTK : Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton, tels que zanubrutinib et rilzabrutinib, représentent une option prometteuse dans les formes récidivantes ou corticodépendantes.

4.4 Autres biothérapies : Plusieurs agents sont actuellement évalués :

- abatacept, modulant la co-stimulation T/B
- dupilumab, ciblant les voies IL-4 et IL-13 impliquées dans la réponse Th2
- tocilizumab, antagoniste du récepteur de l'IL-6, notamment étudié dans les atteintes vasculaires.

4.5 Inhibiteurs de JAK : Les inhibiteurs de JAK, tels que tofacitinib ou bari-citinib, pourraient agir sur plusieurs voies inflammatoires impliquées dans la maladie.

5. Traitement chirurgical

La chirurgie peut être indiquée dans certaines situations, notamment en présence de complications compressives liées à la fibrose, telles qu'une obstruction urétérale ou biliaire.

VIII. CONCLUSION

La maladie liée aux IgG4 (MAG4) constitue une entité nosologique relativement récente, dont la connaissance est essentielle en raison de son polymorphisme clinique et de son évolution potentiellement sévère en l'absence de prise en charge adaptée. Malgré les progrès réalisés ces dernières années, les mécanismes physiopathologiques de la maladie ne sont pas encore totalement élucidés et nécessitent des investigations supplémentaires. En l'absence de biomarqueur spécifique, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et surtout histologiques, la documentation tissulaire demeurant un élément clé du diagnostic. L'identification d'un biomarqueur diagnostique fiable constitue ainsi un objectif majeur des recherches futures. Les avancées dans la compréhension de l'immunopathogénèse de la MAG4 ont également permis le développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblées, allant au-delà de l'immunosuppression conventionnelle. Parmi celles-ci, l'inebilizumab est le premier agent biolo-

gique à avoir démontré une supériorité par rapport au placebo dans un essai contrôlé randomisé de phase III, représentant une avancée importante dans la prise en charge de la maladie. En raison de son caractère multisystémique, de la diversité de ses diagnostics différentiels en médecine interne, de l'absence de biomarqueur spécifique et des défis thérapeutiques qu'elle pose, la MAG4 doit être systématiquement évoquée devant certaines atteintes fibro-inflammatoires inexpliquées. Les perspectives offertes par les thérapies ciblées émergentes laissent entrevoir une amélioration future du pronostic et de la qualité de vie des patients.

REFERENCES

- 1.Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 2012;366(6):539-551. d
- 2.Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyochi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. J Gastroenterol. 2011;46(3):277-88.
- 3.Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 2001;344(10):732-8.A
- 4.Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 2003;38:982-4
- 5.Obiorah IE, Henao Velasquez A, Ozdemirli M. The clinicopathologic spectrum of IgG4-related disease. Balkan Med J 2018;35:292-300
- 6.Umehara H, Okazaki K, Masaki Y. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol 2012;22:1-14
- 7.Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):262.
- 8.Wang L, Zhang P, Zhang X. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients. Rheumatology (Oxford) 2018..
- 9.Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. Am J Surg Pathol 2010;34:1812-9
- 10.Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):18.
- 11.Sugimoto M, Watanabe H, Asano T, et al. Possible participation of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease with hypocomplementemia. Mod Rheumatol. 2016;26(2):251-58.
- 12.Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. Gut. 2016;65(8):1322-1332.
- 13.Hubers LM, Schuurman AR, Buijs J, et al. Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas. JHEP Rep 2021;3(6):100385
- 14.Grados A, Vaysse T, Ebbo M, et al. IgG4-Related Disease in Monozygotic Twins: A Case Report. Ann Intern Med 2017;166(2):153-155
- 15.Liu H, Perugino CA, Ghebremichael M, et al. Disease Severity Linked to Increase in Autoantibody Diversity in IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol 2020;72(4):687-693
- 16.Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 2016;138(3):825-838.
- 17.Perugino CA, Kaneko N, Maehara T, et al. CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 2021;147(1):368-382.
- 18.Obiorah I. E; Velasquez, A. The Clinicopathologic Spectrum of IgG4-Related Disease. Balkan Medical Journal, v.35, p. 292-300, 2018.
- 19.A.E. Yahyaoui :L'atteinte bilio-pancréatique peut mimer une néoplasie. Revue de Médecine Interne,volume 43, Supplément2, Décembre 2022, Pages A 454-A 455
- 20.Chaba A et al. Clinical and Prognostic Factors in Patients With IgG4-Related Kidney Disease. CJASN. 2023 Oct;81(10):1420-1427. Publication: Clinical Journal of the American Society of Nephrology ..
- 21.Muller R, Ebbo M, Habert P, et al. Thoracic manifestations of IgG4-related disease. Respirology 2023;28(2):120-131.
- 22.Léa Gaigne et al : Maladie associée aux IgG4 : Tout ce que le rhumatologue doit savoir en 2023. Revue du Rhumatisme. Volume 90, Issue 6. Décembre 2023. Pages 800-811
- 23.Takahashi Hiroyuki et al. L'utilité du FDG-TEP/scan et des autres techniques d'imagerie dans l'évaluation des maladies à IgG4. Revue du Rhumatisme. Volume 81, Issue 5. Octobre 2014, 407-412
- 24.Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol 2012;25(9):1181-92
- 25.Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2015;74(1):14-8.
- 26.Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol 2012;22(1):21-30
- 27.Hisanori Umehara et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic criteria for IgG4-RD. Modern Rheumatology, 2021, Vol 31, N 3, 529-533.
- 28.Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2020;79(1):77-87.
29. Shinoda K, Matsui S, Taki H, et al. Deforming arthropathy in a patient with IgG4-related systemic disease: comment on the article by Stone et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(1):172
- 30.Batani V, Lanzillotta M, Mahajne J, et al. Association of IgG4-related disease and systemic rheumatic disorders. Eur J Intern Med. 2023 May;111:63-68.
- 31.Danos FX, Rossi GM, Blockmans D, et al; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome. Autoimmun Rev 2017;16(10):1036-1043
- 32.Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol 2015;67(7):1688-99.
- 33.Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Lanzillotta M, et al. Development of an algorithm for IgG4-related disease management. Autoimmun Rev 2023;22(3):103273
- 34.Wu Q, Chang J, Chen H, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. Int J Rheum Dis 2017;20(5):639-646.
- 35.Brito-Zeron P, Kostov B, Bosch X, . Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. Medicine (Baltimore) 2016;95:e4002.
- 36.Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, . International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol 2015;67:1688-99.
- 37.Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1171-1177. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206605
- 38.Lanzillotta M, Fernández-Codina A, Culver E, et al. Emerging therapy options for IgG4-related disease. Expert Rev Clin Immunol 2021;17(5):471-483.
- 39.Andrés González-García. New Developments in the Treatment of IgG4-Related Disease: A Comprehensive Clinical Approach. Journal of Clinical Medicine Septembre 2025