

La maladie à IgG4 : un nouveau concept, fécond pour l'hépto-gastroentérologue

Objectifs pédagogiques

- Physiopathologie de la maladie à IgG4
- Manifestations digestives et extra-digestives
- Savoir distinguer une pancréatite auto-immune de type I et de type II

Introduction

La maladie à IgG4 est une entité connue depuis peu qui touche différents organes et ainsi concerne différentes spécialités : la rhumatologie, la pneumologie... Ce concept a été introduit par le biais de la gastroentérologie en général et des pancréatites auto-immunes (PAI) en particulier. Les atteintes peuvent être multi-organes, digestives ou extra-digestives.

La PAI est une affection connue depuis plus de 40 ans. Sa première description date de 1961 par Sarles qui notait une forte élévation des gammaglobulines chez un patient ayant une pancréatite chronique (PC) idiopathique, compliquée d'un ictère sans intoxication alcoolique chronique associée. Mais c'est seulement en 1991 qu'était décrite une forme pseudo-tumorale sous forme de maladie inflammatoire sclérosante de l'ensemble de la glande pancréatique et des voies biliaires. L'examen histologique révélait une infiltration lymphoplasmocytaire diffuse associée à une fibrose extensive, une atrophie acinaire et une veinulite

pancréatique. En 1995, Yoshida *et al.* décrivaient le concept autonome de PAI en faisant le parallèle avec les hépatites auto-immunes à partir du cas d'une patiente de 68 ans présentant une PC idiopathique associée à des anomalies immunologiques. Ils proposaient des critères diagnostiques dépendant du taux de gammaglobulines (IgG) sériques, de la présence d'auto-anticorps, de l'aspect morphologique du pancréas, d'affections auto-immunes associées, de l'amélioration des symptômes par une corticothérapie et surtout du type de lésions histologiques [1]. En 2001, Hamano *et al.* rapportaient l'intérêt du dosage d'une sous-classe d'immunoglobulines, les IgG4, dans le diagnostic de PAI [2]. Enfin, en 2003, le concept de maladie systémique secondaire à une infiltration diffuse de différents organes par des plasmocytes IgG4 positifs en immunohistochimie était décrit [3].

Évolution du concept de maladie à IgG4

Après 2003, des critères diagnostiques de PAI ont été proposés par les sociétés japonaise et coréenne de gastroentérologie en 2002, 2006... fondés sur des anomalies morphologiques, des anomalies sérologiques et des lésions histologiques. En 2003, l'équipe de la Mayo Clinic rapportait deux formes distinctes de lésions : la pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire

Vinciane Rebours

(LPSP) et la pancréatite idiopathique centro canalaire (IDCP). La forme LPSP était similaire aux données histologiques des séries asiatiques et en 2006 la Mayo Clinic a édité des critères diagnostiques HISORt de PAI à partir de données de patients présentant une forme LPSP [4]. Cependant, une majorité de patients des séries occidentales présentaient des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et sérologiques très différentes des séries asiatiques. Il était en pratique difficile de respecter *stricto sensu* les critères HISORt et de porter le diagnostic final de PAI alors que de toute évidence, certains patients avaient une PAI en raison d'anomalies morphologiques caractéristiques et d'une disparition des lésions après corticothérapie. Les raisons de ces difficultés étaient multiples : les critères HISORt ont été fondés sur des données de pancréatite de type LPSP uniquement, les critères histologiques (infiltrat lymphoplasmocytaire péricanalaire avec veinulite oblitérante avec immunomarquage aux IgG4) sont difficiles à obtenir car les indications opératoires des PAI sont exceptionnelles, voire nulles à ce jour, enfin les taux d'IgG4 sériques sont peu élevés dans les séries occidentales...

À cause de ces difficultés diagnostiques et des différences épidémiologiques, un nouveau concept a été décrit depuis 2010 permettant de classer les patients susceptibles de présenter une PAI en 2 types : type 1 et type 2. Ce

■ V. Rebours (✉) Pôle des maladies de l'appareil digestif, Service de gastroentérologie-pancréatologie, Hôpital Beaujon, APHP, Inserm U773 - CRB3, Université Paris-Diderot-Paris 7, 100, boulevard Général Leclerc, 92118 Clichy Cedex, France. - Tél. : 33 (0)1 40 87 52 25 - Fax : 33 (0)1 42 70 37 84
E-mail: vinciane.rebours@bjn.aphp.fr

concept est fondé sur les données anatomopathologiques [5, 6]. Toutes les publications font désormais la distinction entre :

- les PAI de type 1, fréquentes en Asie, représentent l'entité décrite initialement par Yoshida *et al.* [1]. C'est la manifestation pancréatique d'une maladie systémique à IgG4 appelée polyexocrinopathie auto-immune à IgG4 ou maladie à IgG4. C'est une maladie systémique fibro-inflammatoire associée à une atteinte multi-organe (pancréas, voies biliaires, tube digestif, rétro-péritoine, glandes salivaires, prostate, voies urinaires...) et une élévation sériques des IgG4. Tous les critères diagnostiques publiés jusqu'à maintenant (critères des sociétés de gastroentérologie japonaise, coréenne et critères HISORT) répondent aux PAI de type 1 [5-7] ;
- les PAI de type 2, fréquentes en Occident, correspondent aux pancréatites idiopathiques centro-canales caractérisées par des lésions spécifiques granulocytaires épithéliales (GEL). Ces pancréatites sont isolées, sans atteinte d'organe associée. On note cependant une association privilégiée dans 30 % des cas à une MICI sans explication très claire. Les taux d'IgG4 sériques sont normaux. Les critères diagnostiques publiés jusqu'à présent fondés sur une élévation des IgG4, ne permettent pas de poser le diagnostic de PAI de type 2 [5-7].

Physiopathologie de la maladie à IgG4

La maladie à IgG4 peut toucher différents organes comme le système nerveux central, les glandes salivaires, la thyroïde, les poumons, le pancréas, les voies biliaires, le foie, le tube digestif, les reins, la prostate... avec des symptômes relatifs à l'organe atteint. Sa définition et son diagnostic sont histologiques et se caractérisent par la présence d'un infiltrat dense lymphoplasmocytaire de l'organe, plus ou

moins associé à une fibrose (qui peut être étendue et mutilante), des veinulites oblitérantes, un infiltrat positif pour les IgG4 en immunohistochimie dans un contexte d'élévation sérique des IgG4 dans plus de 80 % des cas [5-7].

Les mécanismes physiopathologiques en jeu dans la maladie à IgG4 sont encore très mal connus et plusieurs voies ont été évoquées [8, 9].

- Une prédisposition génétique à la maladie à IgG4 a été fortement suggérée par la prévalence plus grande d'un génotype HLA (DRB1 * 0405-DQB1 * 0401) chez des Japonais atteints de PAI de type 1. De même, le génotype DQβ1-57 serait associé à un risque de récurrence plus élevé dans des populations coréennes [10].
- Un mimétisme moléculaire à l'origine des phases d'initiation de la maladie. Le rôle d'*Helicobacter pylori* a été avancé en raison de fortes homologies entre l'anhydrase carbonique humaine de type II et l'anhydrase α-carbonique de la bactérie, sans confirmation ultérieure à ce jour [11]. Il a été également montré que la stimulation des récepteurs de type Toll-like induit la production des IgG4 et de l'interleukine-10 à partir de cellules mononucléées. Cela soulève l'hypothèse que plusieurs espèces de bactéries peuvent induire la production d'IgG4 *via* l'immunité innée.
- Une origine auto-immune en raison de nombreuses constatations. L'atteinte est multi-organe comme une maladie systémique avec des sites prédisposés aux maladies auto-immunes (glandes salivaires, rétro-péritoine...). Une élévation des IgG4 sériques est présente dans plus de 80 % des cas. Il existe une inflammation chronique des organes atteints avec une possible fibrose extensive. La présence de dépôts de complexes immuns sur les tissus atteints est fréquente. Enfin, la bonne réponse aux traitements anti-inflammatoires de type corticostéroïdes est un argument majeur.

La réponse physiologique des IgG4 est induite par une exposition prolongée ou répétée à un antigène. Leur production, comme celle des IgE, est contrôlée principalement par les lymphocytes T de type 2 helper (Th2) et la synthèse de cytokines. Les interleukines 4 et 13 favorisent la production d'IgG4. En revanche, les interleukines 10, 12 et 21 rééquilibrent le ratio entre IgG4 et IgE. Les IgG4 présentent plus de 95 % d'homologie avec les autres sous-classes d'IgG ; les différences d'acides aminés sont à l'origine d'un défaut de fixation des IgG4 aux récepteurs des fragments C1q et Fcγ du complément. Ainsi, en théorie, les IgG4 n'activent pas la voie classique du complément et ont été traditionnellement considérés comme ne jouant qu'un rôle limité dans l'activation immunitaire. Il est ainsi difficile de comprendre comment les dépôts de complexes immuns peuvent provoquer les lésions tissulaires [7-9].

Présentation clinique de la maladie à IgG4

Épidémiologie : prévalence et incidence

L'incidence et la prévalence de la maladie à IgG4 ne sont pas connues car c'est une maladie peu fréquente. De plus, les critères diagnostiques ont beaucoup évolué au cours des dernières années et les études ne sont pas homogènes. La majorité des études est issue de pays asiatiques (Japon et Corée du Sud) et sont focalisées sur la PAI.

La prévalence de la PAI a été estimée à 6 % au sein des pancréatites dites idiopathiques en Asie. Cette part est probablement sous-estimée par défaut diagnostique. Au Japon, la prévalence a été estimée à 0,82/100 000 habitants. Dans les séries chirurgicales, la proportion de PAI approche 25 % des pancréatites idiopathiques grâce aux critères diagnostiques histologiques qui permettent de révéler de nom-

breuses PAI non diagnostiquées en préopératoire. Enfin dans la série de la Mayo Clinic de 245 patients opérés pour tumeurs bénignes du pancréas, 11 % des patients présentaient une PAI. La prévalence plus spécifique de la maladie sclérosante à IgG4 (PAI de type 1) est inconnue. Elle est probablement plus fréquente en Asie. Aucun gradient nord-sud n'a été décrit jusqu'à présent.

Données cliniques : généralités

Les atteintes liées à la maladie à IgG4 se présentent habituellement de manière subaiguë, et la plupart des patients ne présente aucun symptôme. La fièvre et un syndrome inflammatoire biologique sont inhabituels. Les anomalies sont essentiellement morphologiques ou histologiques et le plus souvent de découverte fortuite sur des biopsies. Certains patients ont une maladie qui se limite à un organe unique pendant de nombreuses années. D'autres présentent des symptômes dus à l'atteinte d'un organe vital (foie...) et sont paucisymptomatiques pour d'autres organes. Une atteinte multiviscérale peut être évidente au moment du diagnostic mais peut également évoluer de manière métachrone au cours du suivi. Enfin, des résolutions cliniques spontanées ont déjà été notées dans une minorité de cas.

Manifestations digestives et extra-digestives

La PAI est la présentation clinique qui a permis de mieux comprendre et de décrire la maladie à IgG4. La majorité des publications rapportent les données des atteintes digestives. La PAI de type 1 est très fréquente en Asie (>90 % des séries japonaises) et représente moins de 20 % des séries occidentales. Les patients sont âgés en moyenne de plus de 50 ans dans 80 % des cas et sont de sexe masculin dans une large majorité des cas (80 %). La présentation clinique peut être variée :
 – soit liée à l'atteinte de la glande pancréatique : ictère par compres-

sion de la voie biliaire principale dans sa portion rétropancréatique, forme pseudo-tumorale, pancréatite aiguë (plus rare), insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine... ;

- soit liée à une atteinte extra-pancréatique fréquente (> 60–70 % des cas) : ictère par atteinte spécifique des voies biliaires, syndrome sec, fibrose rétropéritonéale...

Une altération de l'état général est possible et peut mimer un processus néoplasique. Le type 1 comporte des atteintes extra-pancréatiques qui peuvent être multiples. Ces atteintes sont liées à l'élévation sérique des immunoglobulines en général et des IgG4 en particulier. Tous les organes atteints présentent les mêmes caractéristiques histologiques et immunohistochimiques, c'est-à-dire la présence d'un infiltrat lymphoplasmo-cytaire associé à une fixation en immunohistochimie pour les anticorps antiIgG4.

Les principaux organes atteints associés au pancréas sont les voies biliaires intra- et extra-pancréatiques. Selon les séries, l'incidence rapportée varie de 25 à 96 % et est associée à une élévation des IgG4 sériques dans plus de 70 % des cas. En cas d'atteinte, un ictère est présent dans plus de 75 % des cas. Cette atteinte se traduit par des sténoses intra-hépatiques (50 %) et/ou extra-hépatiques (49 %). La cholangite autoimmune liée aux IgG4 est très corticostensible. Un traitement de 4 semaines par corticoïdes (40 mg/j) permet une normalisation morphologique et biologique dans plus de 60 % des cas. Cependant, le risque de récurrence est majeur à court ou moyen terme (>50 %). En cas d'ictère, une prothèse biliaire plastique temporaire peut être utile pour limiter le risque d'angiocholite et attendre sereinement l'efficacité de la corticothérapie [12] (Fig. 1).

Les autres atteintes possibles les plus fréquentes sont le parenchyme hépatique (infiltration des espaces portes), les tubules rénaux, les glandes

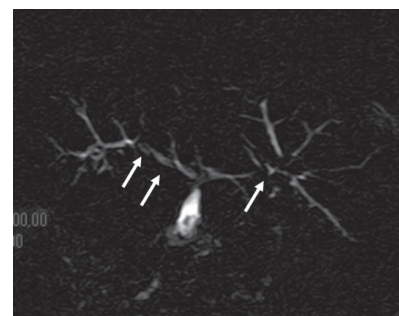


Figure 1. Bili-IRM. Atteinte de l'arbre biliaire intra- et extra-hépatique, présence de sténoses étagées (flèches) diffuses sans dilatation d'amont

lacrymales (syndrome sec séronégatif), les ganglions médiastinaux, le rétropéritoine (apparition d'une fibrose rétropéritonéale)... Ces atteintes peuvent être synchrones ou métachrones des anomalies pancréatiques. Dans une série japonaise de 56 patients, les infiltrations des glandes salivaires et lacrymales, des ganglions et du rétropéritoine semblaient précéder les anomalies pancréatiques. Enfin, ces atteintes peuvent être non symptomatiques. Au cours de PAI, des examens systématiques révélaient la présence d'une néphrite tubulo-interstitielle dans 30 % des cas (protéinurie légère et hématurie non glomérulaire). Les atteintes sont répertoriées dans le Tableau I.

En cas de fibrose extensive, la maladie à IgG4 peut conduire à une insuffisance d'organe. Une cholangite non traitée peut induire une cirrhose biliaire secondaire en quelques mois. De même, il a été décrit des anévrysmes et des dissections aortiques dans 10 à 50 % des cas d'aortites, des insuffisances rénales, des lésions osseuses mutilantes mimant une granulomatose de Wegener ou des pseudotumeurs des sinus.

Enfin, il est décrit une proportion plus importante de manifestations allergiques au cours de la maladie à IgG4. Jusqu'à 40 % des patients présentent des maladies allergiques telles que de l'asthme, des sinusites chroniques, de l'eczéma [9].

Tableau I. Ensemble des localisations décrites pouvant être atteintes au cours de la maladie à IgG4

Liste des localisations digestives et extra-digestives au cours de la maladie à IgG4
Pancréas : pancréatite
Voies biliaires : cholangite
Foie : cirrhose secondaire et cirrhose biliaire secondaire
Rétropéritoine : fibrose
Ganglions médiastinaux et cervicaux
Hypothyroïdie séro-négative
Glandes lacrymales : syndrome sec
Hypopituitarisme : formation pseudotumorale
Méningite aseptique
Polypes des sinus
Tubules rénaux : néphrite tubulo-intersticielle
Aorte: dissection
Poumons et plèvre : nodules parenchymateux, infiltrat interstitiel ou bronchio-alvéolaire, bronchectasies, opacités en verre dépoli, pleurésie
Sein : forme pseudotumorale
Prostate
Péricarde : péricardite constrictive
Vésicule biliaire scléro-atrophique

Savoir distinguer une pancréatite auto-immune de type I et de type II

La définition et la distinction entre PAI de type 1 et 2 reposent sur des données histologiques et la présence de lésions spécifiques de chacune des 2 entités [13, 14].

La PAI de type 1 est définie par la présence d'un infiltrat lympho-plasmocytaire péricanalaire dense, d'une fibrose pancréatique (qui peut être étendue et mutilante), des veinulites oblitérantes et d'un infiltrat positif pour les IgG4 en immunohistochimie dans un contexte d'élévation sérique des IgG4 (Fig. 2). La PAI de type 2 ou pancréatite avec lésions granulocytaires épithéliales (GEL) se caractérise par la présence d'un infiltrat très abondant de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de plasmocytes associé à une destruction épithéliale, une oblitération canalaire et des micro abcès possibles. Cet infiltrat ne fixe pas les anticorps antiIgG4 en immunohistochimie. La lésion caractéristique de la PAI de type 2 dont la présence permet d'affirmer le diagnostic est la GEL (Fig. 3).

Outils permettant de réaliser le diagnostic histologique de PAI

Quand l'analyse histologique montre une LPSP ou des GEL, le diagnostic de PAI est certain. Cependant, la rentabilité et la faisabilité des prélèvements de tissu pancréatique au cours des échocopies (EUS) par ponction-aspiration ou biopsies sont encore un sujet très débattu. Les lésions histologiques de pancréatites ont le plus souvent une distribution hétérogène et la probabilité de trouver des lésions spécifiques de GEL ou d'infiltrat lymphoplasmocytaire sur une biopsie de petite taille est faible. Klöppel *et al.* ont étudié l'intérêt des biopsies chez 44 patients par voie percutanée ou per endoscopique et ont proposé un score comprenant 6 items histologiques. Le diagnostic de PAI était porté chez 76 % des patients et chez 86 % quand des GEL étaient trouvées. Cependant, la possibilité d'effectuer de telles biopsies n'est pas encore une pratique accessible dans tous les centres de gastro-entérologie. Les analyses cytologiques (EUS-FNA) après ponction-aspiration ne permettent pas de porter le diagnostic de PAI avec une bonne rentabilité. La cytologie ne permet pas de

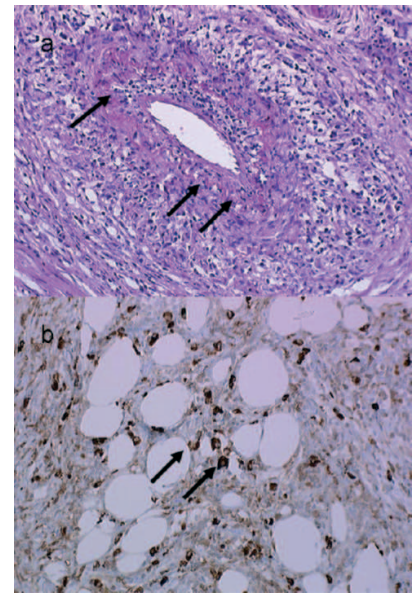


Figure 2. Coupe histologique de pancréatite auto-immune de type 1. a. Présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire (flèches) abondant. b. Marquage positif immunohistochimique aux IgG4 (flèches)

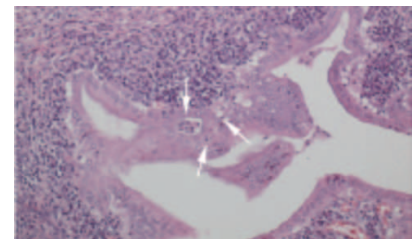


Figure 3. PAI de type 2. Lésions épithéliales granulocytaires (flèches blanches)

diagnostiquer des lésions de fibrose, de veinulite oblitérante... La probabilité d'obtenir un infiltrat lymphoplasmocytaire est faible. Lévy *et al.* ont rapporté l'intérêt des biopsies pancréatiques avec une aiguille TruCut® chez 5 patients porteurs de PAI de type 2. Le diagnostic était certain chez 4 patients et possible chez un patient. En comparaison, la ponction biopsie utilisant des aiguilles classiques était négative dans tous les cas. Enfin Moon *et al.* ont étudié l'intérêt des biopsies de la papille principale pour porter le diagnostic de PAI. La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 53 % et de 100 %. L'infiltration lym-

pho plasmocytaire par contiguïté est inconstant et cette technique est peu rentable.

Caractéristiques cliniques des PAI de type 2

Les PAI de type 2 sont le type majoritaire (80 % des cas) rencontré dans les pays occidentaux (Europe et États-Unis). La présentation clinique est différente du type 1. Les patients sont âgés en moyenne de 40 ans et le *sex ratio* est de 1. Les symptômes sont moins bien connus. Les patients présentent des pancréatites aiguës récurrentes, le plus souvent bénignes. Un ictère est possible par compression rétropancréatique mais est plus rare. Il n'y a pas d'atteintes extra-pancréatiques en dehors d'une forte prévalence de MICI (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) associées dans 20 à 30 % des cas [15, 16].

Survie

Une analyse de survie a été réalisée sur une population américaine de PAI. Il n'y a pas de différence de survie de l'ensemble des PAI en comparaison avec la population américaine générale, ni en fonction du type 1 ou 2 de PAI. Les estimations de survie étaient respectivement pour le type 1 de 91 % et 72 % à 5 et 10 ans, et de 92 % et 85 % à 5 et 10 ans pour le type 2. La notion de traitement n'était pas considérée dans les analyses [5].

Pronostic

Le pronostic est intimement lié au risque de récurrence. Le risque majeur à long terme est l'installation d'une pancréatite chronique évoluée avec une fibrose extensive. Selon Maire *et al.*, le risque d'une insuffisance pancréatique exocrine et de diabète est respectivement de 34 % et de 39 % [15]. Un traitement par corticoïdes ou immunorégulateurs (azathioprine) ne permettent de prévenir ce risque d'insuffisance exocrine et endocrine. Un diabète au cours d'une PAI peut être

secondaire à la pancréatopathie ou préalable à l'atteinte pancréatique (type 1 du sujet jeune avec anticorps anti-îlots de Langerhans ou de type 2). Dans la première hypothèse, le diabète serait lié à la destruction des îlots de Langerhans par l'infiltration macrophagique et des lymphocytes T CD4 et CD8. Ce phénomène est amplifié par des cytokines proinflammatoires libérées par les lymphocytes. Il peut être réversible et une amélioration du diabète peut être notée paradoxalement après un traitement par corticoïdes. Cependant, cette amélioration est transitoire et un diabète s'installe définitivement dû à une fibrose souvent étendue du pancréas.

Nouveaux critères diagnostiques des PAI de types 1 et 2 selon la conférence d'experts de 2011

À cause de l'évolution récente des données sur la PAI, de nouveaux critères diagnostiques ont été publiés par un groupe d'experts internationaux et sont la référence actuelle [17].

On peut ainsi affirmer le diagnostic de PAI de :

- type 1, en cas
 - soit de lésions histologiques typiques (infiltrat lymphoplasmocytaire IgG4+),
 - soit la présence de 2 des 3 critères suivants: une élévation des IgG4 sériques (> 2N), une augmentation de taille globale du pancréas en imagerie ± associée à la présence d'un halo périphérique, une efficacité de la corticothérapie (dès 15 jours de traitement), la confirmation histologique d'une atteinte extra-pancréatique ou la présence d'une fibrose rétro-péritonéale ou de lésions de cholangite en imagerie,
 - soit l'association de l'efficacité d'une corticothérapie (dès 15 jours de traitement) d'une fibrose rétro-péritonéale ou une cholangite, de la confirmation histologique d'une atteinte extrapancréatique,
 - soit l'association d'anomalies pancréatiques canaux (canaux

irréguliers sur > 1/3 du canal de Wirsung), de lésions histologiques pancréatiques, de l'efficacité d'une corticothérapie et d'une élévation des IgG4 > 2N ou d'une atteinte rénale ou lacrymale ou d'une atteinte extra-pancréatique confirmée par l'histologie ;

- type 2, en cas

- soit de la présence de lésions histologiques typiques (présence de GEL),
- soit de l'association d'une MICI, de l'efficacité d'une corticothérapie et de lésions histologiques à type d'infiltrat lymphoplasmocytaire IgG4 négatif.

Comme il est précisé ci-dessus, le diagnostic de PAI de type 1 est parfois difficile à confirmer car les biopsies pancréatiques ne sont pas toujours faciles de réalisation et rentables. Parmi les critères énoncés dans la conférence d'experts, l'atteinte d'organes extra-pancréatiques confirmée par biopsie peut être un argument indirect supplémentaire pour porter le diagnostic de maladie à IgG4. Les lésions histologiques sont alors similaires à l'atteinte pancréatique, c'est-à-dire l'association d'un infiltrat lymphoplasmocytaire, de vésiculites oblitérantes et un immunomarquage positif pour les IgG4. Selon l'organe atteint, le seuil de positivité de détection des plasmocytes positifs (IgG4) varie de 10 cellules/champ à fort grossissement pour le pancréas à > 100 cellules/champ pour les glandes salivaires ou lacrymales, voir > 200 cellules/champ au niveau de la peau. (Il est impératif de connaître ces seuils pour une interprétation fiable). En cas d'atteinte extra-digestive et de doute diagnostique persistant selon les critères de la conférence d'experts, il est donc fortement recommandé de biopsier ces organes : biopsies des glandes salivaires accessoires, biopsie hépatique, biopsie ganglionnaire...

Quels examens d'imagerie choisir ?

Aucune technique d'imagerie ne permet de porter le diagnostic de PAI de

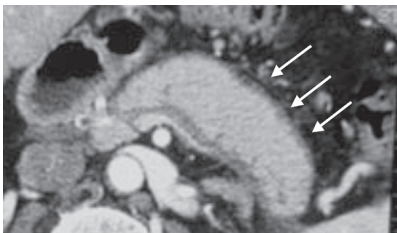


Figure 4. TDM pancréatiques. PAI de type 1. Présence d'une augmentation globale de taille de la glande pancréatique. Perte des lobulations. Présence d'un halo périphérique non réhaussé à l'injection de produit de contraste (flèches)

manière définitive, cependant chacune permet d'apporter des arguments supplémentaires. L'association de plusieurs types d'imagerie (notamment CTscan et IRM) est ainsi essentielle.

Les anomalies les plus typiques visualisées en scanographie sont une augmentation globale de l'ensemble de la glande pancréatique associée à une perte des lobulations. L'aspect lisse des contours donne une image en saucisse « sausage pancreas ». On peut noter également :

- une diminution de la prise de contraste périphérique à l'origine d'un halo ou d'un anneau périphérique (celui-ci signe la présence d'un œdème) (Fig. 4) ;
- une involution de la queue du pancréas ;
- une prise de contraste de la paroi des voies biliaires épaissies en forme de cocarde ;
- des sténoses étagées et suspendues du canal de Wirsung sans dilatation d'amont ;
- des formes pseudo-tumorales focales ne se rehaussant pas après injection de prise de contraste (masse hypodense).

En cas de PAI évoluant depuis de nombreuses années, des calcifications et des anomalies vasculaires (thromboses étendues) sont possibles [18, 19]. L'IRM apporte des données complémentaires essentielles, notamment canaux pancréatiques et biliaires. Les anomalies morphologiques parenchymateuses visualisées en scanographie sont retrouvées. On note par ail-

leurs une perte de l'intensité en phase T1 et un hypersignal T2 du parenchyme corrélés à l'inflammation de la glande. Au niveau canalaire, on note des sténoses étagées et suspendues du canal de Wirsung sans dilatation d'amont même au cours des formes pseudo-tumorales focales. Le canal est dit évanescent, l'inflammation est à l'origine de destructions canales focales. Au niveau biliaire, on note des sténoses focales intra- et extra-hépatiques diffuses pouvant mimer la présence d'un cholangiocarcinome [18, 19].

Traitement de la maladie à IgG4

Rationnel de la corticothérapie

La corticothérapie est le traitement de choix, consensuel de la PAI. L'évolution des symptômes peut être si spectaculaire après quelques jours de traitement que la réponse aux corticoïdes fait partie intégrante des critères diagnostiques de la conférence d'experts. Une étude multicentrique japonaise rétrospective sur 563 patients avec PAI a permis de confirmer l'intérêt de ce traitement pour la mise en rémission. La rémission clinique et morphologique était obtenue chez 98 % des patients traités *versus* 74 % des patients non traités ($p < 0,001$). Au regard de ces résultats, il ne faut pas négliger la possible amélioration spontanée d'une large majorité des patients. De même, les corticoïdes permettraient une amélioration de la fonction pancréatique exocrine, voire de la fonction endocrine si le diabète est contemporain du diagnostic de PAI. Dans la série de Nishimori *et al.*, 55 % des patients diabétiques avaient une amélioration de leur équilibre glycémique [20].

Indications et modalités de prescription de la corticothérapie

Les indications actuellement retenues sont :

- 1) le test thérapeutique en cas de doute diagnostique ;
- 2) l'amélioration des symptômes (ictère par obstruction biliaire ou pancréatites aiguës récidivantes) ;

3) l'amélioration des fonctions exocrine et endocrine du pancréas.

En cas d'obstruction biliaire secondaire à une hypertrophie de la tête du pancréas ou une sténose de la voie biliaire, la corticothérapie permet de surseoir à la mise en place transitoire d'une prothèse biliaire plastique. Les patients doivent cependant être particulièrement surveillés pour limiter le risque d'angiocholite. En cas de doute sur l'observance du traitement ou d'une surveillance impossible, une prothèse biliaire doit être proposée en attendant l'efficacité du traitement (soit 15 à 21 jours en moyenne).

Actuellement, la majorité des équipes ne traite pas les patients porteurs d'anomalies radiologiques ou histologiques sans répercussion clinique ou biologique. Le rationnel de cette attitude est motivé par les résultats morphologiques (IRM et scanner) en cas de traitement par corticoïdes. On note selon les séries des restitutions *ad integrum* de la glande pancréatique dans 65 % des cas (essentiellement au cours de la première poussée de pancréatite aiguë) et une atrophie parenchymateuse et/ou des anomalies canales définitives dans 35 %.

Il n'existe pas de protocole thérapeutique standardisé pour les indications, la durée, les posologies, les mesures de surveillance et la nécessité d'un traitement d'entretien [21]. Au Japon, la dose initiale de prednisolone *per os* prescrite est de 0,6 mg/kg pendant 2 à 4 semaines. Aux États-Unis, la dose initiale de prednisolone *per os* est de 40 mg/jour pendant 4 semaines puis une décroissance de 5 mg par semaine est préconisée dès le début de l'amélioration des symptômes. Cela équivaut à une durée totale de traitement de 12 semaines en moyenne.

Intérêt d'un traitement immunosuppresseur préventif et risque de rechute

Afin de limiter le risque de récurrence à distance, un traitement préventif est maintenu au Japon pendant 3 ans, soit

2,5 à 5 mg/jour [22, 23]. Cela représente plus de 80 % des PAI traitées au Japon. Cette pratique est justifiée par les résultats d'une étude où le taux de récurrence était de 23 % *versus* 42 % en cas d'absence de traitement préventif ($p = 0,003$). Aux États-Unis et en Occident, un traitement préventif est préconisé uniquement après deux épisodes de récurrence, soit environ 1/3 des patients, afin de limiter les effets secondaires d'une corticothérapie au long court. Ces effets secondaires ne sont pas négligeables chez des patients parfois jeunes. Des nécroses aviculaires des têtes fémorales, des fractures-tassements des vertèbres et surtout des dysrégulations glycémiques ont été rapportées. En effet, le diabète est paradoxalement amélioré grâce à la corticothérapie au cours du traitement d'attaque. Cependant, au long court, l'équilibre glycémique est difficile à maintenir et nécessite des traitements par antidiabétiques oraux ou par insuline.

Bien que les symptômes soient très corticostéroïdiques (90-100 %), le taux de rechute pancréatique est très élevé et varie de 30 à 40 % selon les travaux [24]. Ces récurrences apparaissent majoritairement dans les 3 premières années suivant le diagnostic de PAI et seraient majorées en cas de tabagisme ou d'atteinte biliaire intra-hépatique > 65 %. Ce risque de récurrence est corrélé à un taux initial d'IgG4 élevé et à une réélévation précoce du taux sérique des IgG4. Cela explique la différence d'attitude des équipes asiatiques et occidentales quant à l'intérêt d'un traitement d'entretien. En effet, bien que cela n'ait jamais été clairement démontré, il est probable que les récurrences soient plus fréquentes au cours des PAI de type 1 que de type 2. Dans le travail de Kamisawa *et al.*, 63 % des patients n'ont pas normalisé leur taux d'IgG4 sérique malgré le traitement et 69 % des patients ont présenté une réélévation du taux d'IgG4 malgré une corticothérapie préventive. Seuls 30 % des patients ayant une élévation persistante des IgG4 rechutaient et 10 %

des patients ayant normalisé leur taux d'IgG4 sériques [25]. Ainsi, l'absence de réélévation des IgG4 sériques est prédictive d'une absence de récurrence. Chez les patients présentant des récurrences multiples (nombre de récurrence non consensuel : > 3) ou une corticostéroïdodépendance ou une intolérance aux corticoïdes, un traitement par Azathioprine peut être proposé (2-2,5 mg/kg/j) pour une durée minimale de 3 ans.

Modalités de surveillance

En raison du taux élevé de récurrence, notamment en cas d'atteinte biliaire, une surveillance est recommandée : bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine totale/conjugée) et dosage des IgG4 sériques tous les 3 mois pendant 2 ans et réalisation d'une IRM pancréatique et biliaire tous les ans pendant 2 ans.

Conclusion

La maladie à IgG4 est une nouvelle entité où s'inscrit la PAI de type 1. Elle est caractérisée par une atteinte multiorgane dont les particularités histologiques sont un infiltrat lymphoplasmocytaire (positif en immunohistochimie pour les IgG4) dense, une fibrose d'organe et des veinulites oblitérantes. Cette maladie auto-immune est dite systémique à IgG4 en raison de taux sériques fortement élevés. Cette maladie est *a priori* plus fréquente en Asie et ne représente que 20 à 30 % des PAI en occident. Les PAI de type 2 sont les formes majoritaires en Occident. Elles correspondent à une atteinte quasi exclusive du pancréas révélée par des pancréatites aiguës bénignes à répétition. Les taux d'immunoglobulines sériques sont normaux. Une MICI est associée dans 20 à 30 % des cas sans explication physiopathologique connue à ce jour. Grâce aux avancées récentes, des critères histologiques et cliniques précis sont maintenant connus permettant de limiter les prises en charge inadap-

tées telle que la chirurgie. Cependant, de nombreuses lacunes persistent dans nos connaissances : sur la physiopathologie, l'identification de biomarqueurs spécifiques autres que les IgG4, l'histoire naturelle de la maladie et l'évaluation du risque de cancer à long terme, les performances des outils diagnostiques comme la biopsie pancréatique sous échoendoscopie. De même, une prise en charge consensuelle internationale reste à définir dans les phases initiales de la maladie et en cas de rechute.

Références

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995 Jul;40(7):1561-8.
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaïdo T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001 Mar 8;344(10):732-8.
3. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003 Dec;98(12):2811-2.
4. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Aug;4(8):1010-6.
5. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Smyrk TC, Petersen BT, Topazian MD, Takahashi N, Farnell MB, Vege SS. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010 Jul;139(1):140-8.
6. Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 2010 Jul; 139(1):22-5.

7. Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011 Jan;23(1):114-8.
8. Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 2010 Apr;60(4):247-58.
9. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012 Feb 9;366(6):539-51.
10. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002 May;122(5):1264-9.
11. Kountouras J, Zavos C, Gavalas E, Tzilves D. Challenge in the pathogenesis of autoimmune pancreatitis: potential role of helicobacter pylori infection *via* molecular mimicry. *Gastroenterology* 2007 Jul;133(1):368-9.
12. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatology* 2005;5(2-3):234-8; discussion 8-40.
13. Chari ST, Kloepfel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document. *Pancreatology* 2010;10(6):664-72.
14. Deshpande V, Gupta R, Sainani N, Sahani DV, Virk R, Ferrone C, Khosroshahi A, Stone JH, Lauwers GY. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2011 Jan;35(1):26-35.
15. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, Sauvanet A, Hentic O, Lévy P, Ruszniewski P, Hammel P. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011 Jan;106(1):151-6.
16. Ravi K, Chari ST, Vege SS, Sandborn WJ, Smyrk TC, Loftus EV, Jr. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009 Feb 23.
17. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhner M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352-8.
18. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, Lauwers GY, Fernandez CD, Warshaw AL, Simeone JF. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004 Nov;233(2):345-52.
19. Bodily KD, Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, Hough DM, Kawashima A, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Feb;192(2):431-7.
20. Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007 May;42 Suppl 18:50-8.
21. Pannala R, Chari ST. Corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009 Nov;58(11):1438-9.
22. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009 Nov;38(8):849-66.
23. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatology* 2005;5(2-3):234-8; discussion 8-40.
24. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008 Mar;134(3):706-15.
25. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009 Nov;58(11):1504-7.

Les 5 points forts

- ❶ La maladie à IgG4 est une entité nouvelle à l'origine d'une atteinte multi-organe, digestive et extra-digestive.
- ❷ Le diagnostic repose sur des critères histologiques précis : un infiltrat lymphoplasmocytaire de l'organe atteint associé à un immunomarquage positif de l'infiltrat pour les IgG4.
- ❸ Le diagnostic de PAI repose sur un faisceau d'arguments histologiques, sérologiques et morphologiques. L'atteinte pancréatique correspond à la PAI de type 1.
- ❹ Une élévation des IgG4 sériques est notée dans 80 % des cas.
- ❺ La corticothérapie est un traitement de choix avec une efficacité proche de 100 % des cas, cependant le risque de récurrence est supérieur à 50 %, notamment en cas d'atteinte biliaire.

Question à choix unique

Question 1

Au cours de la maladie à IgG4, les IgG4 sériques sont élevées dans (*une seule réponse exacte*) :

- A. 0 %, seul l'immunomarquage de l'infiltrat est positif dans 100 % des cas
- B. 20 %
- C. 50 %
- D. 80 %
- E. 100 %

Question 2

Quelles sont les affirmations exactes au sujet de la maladie à IgG4 parmi ces propositions ?

- A. Les atteintes multiples d'organes peuvent être métachrones ou synchrones
- B. En cas d'atteinte biliaire, l'apparition d'un ictère est constante
- C. En cas d'atteinte pancréatique, un traitement immunosuppresseur est indispensable quels que soient les symptômes afin de limiter le risque de diabète à long terme
- D. En cas de PAI de type 1, une tubulopathie peut être présente dans plus de 20 % des cas

Question 3

Quelle affirmation est exacte ? (*une seule réponse exacte*)

- A. En cas de symptômes relatifs à une atteinte d'organe, la corticothérapie permet une amélioration des symptômes en moins de 15 jours
- B. Un immunomarquage positif aux IgG4 de l'infiltrat inflammatoire est indispensable pour affirmer le diagnostic de maladie à IgG4
- C. La lésion histologique spécifique des PAI de type 1 est la GEL : lésion granulocytaire épithéliale
- D. La PAI se caractérise par une atrophie complète du parenchyme pancréatique en imagerie