



HAL
open science

L'atteinte pulmonaire de la maladie associée aux IgG4 : série de 7 cas et revue de la littérature

Marlène Delattre

► **To cite this version:**

Marlène Delattre. L'atteinte pulmonaire de la maladie associée aux IgG4 : série de 7 cas et revue de la littérature. Pneumologie et système respiratoire. 2019. dumas-02497168

HAL Id: dumas-02497168

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02497168>

Submitted on 3 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE d'AMIENS

Année 2019

THESE N° thèse 2019-155 POUR L'OBTENSION DU DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

L'atteinte pulmonaire de la maladie associée aux IgG4

Série de 7 cas et revue de la littérature

Soutenue et présentée par Marlène DELATTRE, née le 18/03/1990

DES de pneumologie

Le 11 octobre 2019

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX, Président du jury

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Madame la Professeure Claire ANDREJAK

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Sous la direction du Docteur Damien BASILLE

Plan :

Glossaire.....	4
Introduction.....	5
1. Historique.....	5
2. Physiopathologie.....	6
3. Epidémiologie.....	10
4. Diagnostic de la maladie associée aux IgG4.....	11
5. Classification provisoire de la maladie associée aux IgG4 ACR/EULAR.....	13
6. Diagnostics différentiels.....	16
7. Traitements.....	18
8. Complications.....	19
Observations.....	20
1. Introduction.....	20
2. Matériel et méthode	20
3. Résultats.....	21
a. Les caractéristiques des patients.....	21
b. Les différentes atteintes et manifestations cliniques.....	22
c. Les explorations fonctionnelles respiratoires.....	23
d. Les résultats biologiques.....	24
e. Les résultats radiologiques.....	25
f. Les résultats histologiques.....	31
g. Les traitements.....	35
h. Le suivi.....	36
Discussion.....	37
1. Introduction.....	37
2. Le terrain de l'atteinte pulmonaire de la maladie associée aux IgG4.....	37
a. Les expositions.....	37
b. Les antécédents allergiques.....	38
3. Les manifestations cliniques.....	38
4. Les explorations fonctionnelles respiratoires.....	39
5. La classification de l'atteinte pulmonaire associée aux IgG4 de Matsui et al.....	41

6. Proposition d'un algorithme diagnostic, basé sur les données de la littérature.....	42
a. Sur le plan scannographique.....	42
b. Sur le plan biologique.....	43
α. Le taux sérique IgG4.....	43
β. Le bilan auto-immun.....	44
γ. Le complément.....	44
δ. Le bilan allergique.....	44
ε. Autres paramètres biologiques.....	45
c. Le lavage bronchoalvéolaire.....	45
d. Sur le plan histologique.....	45
α. Les moyens de prélèvement de l'appareil respiratoire.....	45
β. Les particularités histologiques de l'atteinte respiratoire.....	46
γ. Les critères histologiques de Desphande et al.....	46
δ. L'apport de la biopsie de glande salivaire accessoire.....	49
e. La nouvelle classification extrapolée aux patients de l'étude.....	49
f. Proposition d'un algorithme diagnostic de l'atteinte pulmonaire de la MAG4.....	51
7. Traitement.....	54
a. La corticothérapie.....	54
b. Le Rituximab et les DMARDs.....	54
c. Les traitements de seconde intention	54
d. Les rechutes.....	55
e. Le suivi de la maladie associée aux IgG4.....	55
f. Proposition d'un algorithme thérapeutique.....	56
8. Les points forts et les faiblesses de l'étude.....	57
Conclusion.....	58
Annexe.....	59
Bibliographie.....	60
Remerciement.....	64
Résumé.....	69

Glossaire :

ACR : Collège américain de rhumatologie

ANCA : Anticorps Antinucléaire
Cytoplasmique

ATCD : Antécédent

BGSA : Biopsie des Glandes Salivaires
Accessoires

BPC : Biopsie Pulmonaire Chirurgicale

CD4 CTLs : Lymphocytes T CD4
cytotoxique

CFG : Champ à Fort Grossissement

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CRP : Protéine C réactive

DLCO : Diffusion du monoxyde de
Carbone

EBUS : Echoendoscopie Bronchique

ECA : Enzyme de Conversion de
l'Angiotensine

EFR : Exploration Fonctionnel
Respiratoire

ENA : antigènes nucléaires solubles

EPP : Electrophorèse des Protéines
Plasmatique

EULAR: la ligue européenne contre le
rhumatisme

Fab arm: bras se liant à l'antigène

FAN : Facteur Antinucléaire

Fc : Fragment Constant

HES : Hématoxyline Eosine Safran

HLA : antigène des leucocytes humains

HHV8: herpesvirus humain 8

HR : Hazard Ratio

IgA : Immunoglobuline Chaîne lourde
« Alpha »

IgM : Immunoglobuline Chaîne lourde
« Mu »

IgG : Immunoglobuline Chaîne lourde
« Gamma »

IgG4 : Immunoglobuline Chaîne lourde
« Gamma » 4

IgG4 RD RI: index de réponse de la
MAG4

IgE : Immunoglobuline Chaîne lourde
« Epsilon »

IL: Interleukine

LBA : lavage bronchoalvéolaire

MAG4 : Maladie Associée aux IgG4

MPO: Myéloperoxydase

Musk: kinase spécifique musculaire

OR : Odd Ratio

PA : Paquet Année

PCR : Réaction en chaine par la
polymérase

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

PINS : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

PR3 : Protéinase 3

SLAMF7: Signal lymphocytaire
d'activation moléculaire Famille 7

TEP FDG : Tomographie par Emission de
Positions au FluoroDesoxyGucane

TGF β : Facteur de croissance transformant
Béta

VA : Ventilation Alvéolaire

VEMS : Volume Expiratoire Maximale
Seconde

Introduction :

1. Historique :

Dès 1961, Sarles et al. avaient constaté une association entre la présence de fibrose pancréatique et une hypergammaglobulinémie. En effet, l'hypergammaglobulinémie sur l'électrophorèse des protéine plasmatique (EPP) est souvent retrouvée dans la maladie associée aux IgG4 (MAG4) (1). Puis, Yoshida et al., en 1995, avait décrit l'entité d'une pancréatite auto-immune (2). Mais ce n'est que plus récemment, en 2001, que Hamano et al. ont trouvé un lien entre l'augmentation des immunoglobulines chaîne lourde Gamma (IgG4) sérique et la fibrose pancréatique (3).

La connaissance de la maladie était basée initialement sur l'atteinte pancréatique. En effet, elle est la première décrite car l'une des plus fréquentes avec des caractéristiques radiologiques typiques comme l'aspect du pancréas en « saucisse » avec l'absence de rehaussement en périphérie au scanner abdominal avec injection de produit de contraste, permettant de confirmer le diagnostic sans histologie.

Les autres premières atteintes décrites étaient l'atteinte tête/cou avec la maladie de Mikulicz comprenant l'association des hypertrophies des glandes lacrymales et salivaires, la tumeur de Küttner s'exprimant par l'hypertrophie isolée des glandes submandibulaires et la thyroïdite de Riedel. Ces atteintes sont fréquentes dans la MAG4.

Concernant l'atteinte pulmonaire, il faudra attendre 2003 avec Kamisawa et al. qui étaient les premiers à avoir décrit l'association entre une pancréatite auto-immune et une pneumopathie interstitielle. (4)

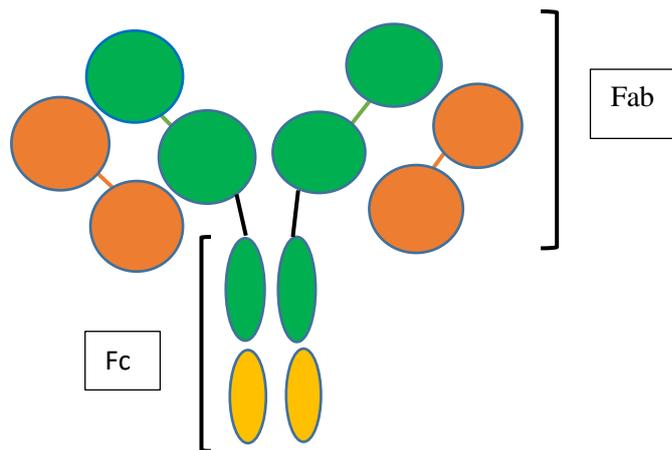
Puis, il a été constaté avec l'évolution des connaissances de la maladie que tout organe pouvait être atteint. Et même que la MAG4 était d'expression principalement systémique.

2. Physiopathologie :

La maladie associée aux IgG4 est une maladie immuno-induite responsable d'une inflammation, voire d'une fibrose d'un ou des organe(s) touché(s). Typiquement, la maladie est d'évolution lentement progressive. La fibrose n'apparaissant que dans un second temps dans l'histoire de la maladie après un délai relativement long allant jusqu'à plusieurs années.

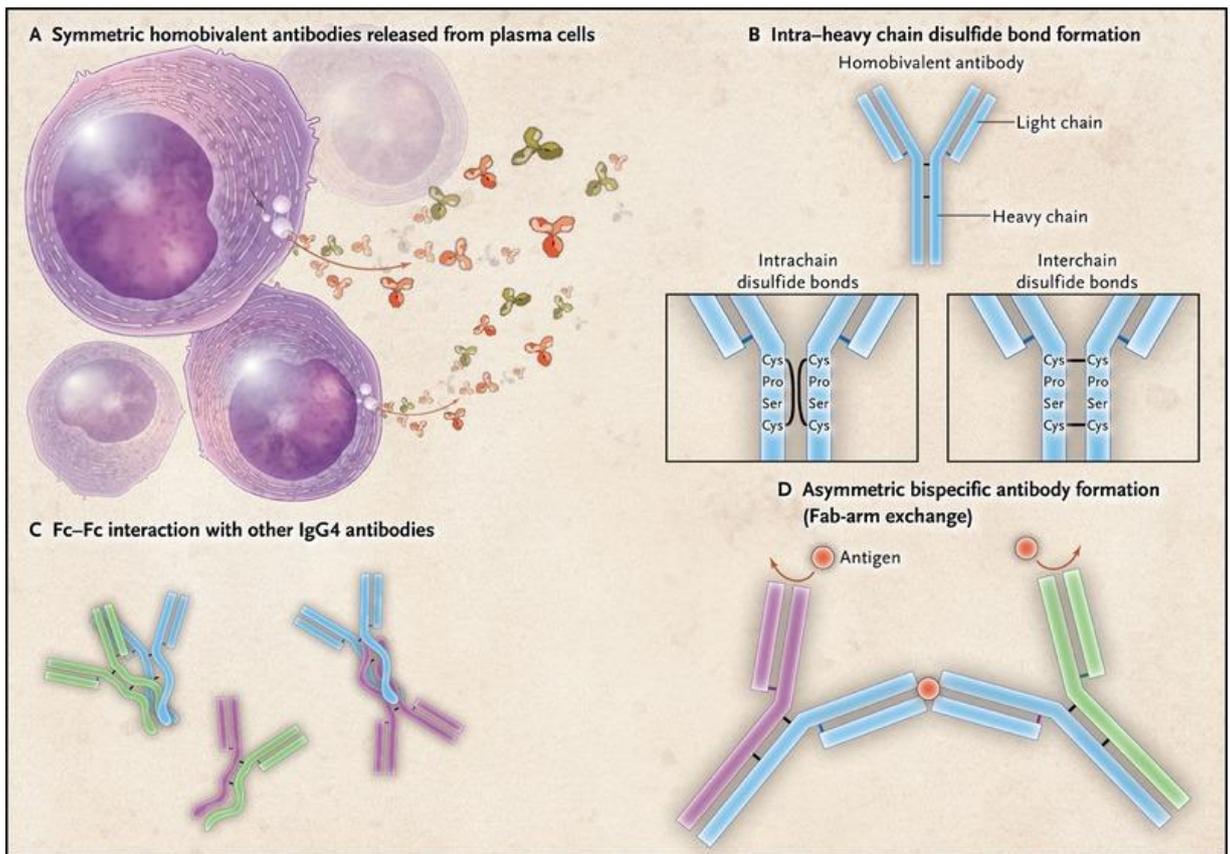
Dans les conditions physiologiques, la concentration moyenne des IgG4 est entre 0,35 et 0,51 g/L. Elle représente moins de 5% des immunoglobulines à chaîne lourde « Gamma » (IgG). Elle a une analogie de 95% avec les autres sous classe d'IgG : IgG1, IgG2 et IgG3. La concentration d'IgG4 est physiologiquement plus élevée chez les hommes, et les personnes plus âgées. Elle joue un rôle limitée dans l'activation immunitaire, elle est d'ailleurs incapable d'activer la voie classique du complément. La caractéristique des IgG4 est la possibilité d'interchanger leurs chaînes lourdes entre elles. Ces échanges s'expliquent par la faible interaction sur le domaine CH3. (Figure 1 et 2).

Figure 1. Aspect d'une immunoglobuline chaîne lourde gamma 4.



Rond vert : chaîne lourde, **Rond orange** : chaîne légère, **Rond jaune** : CH3, **Fc** : fragment constant, **Fab**: antigen binding fragment.

Figure 2. Les caractéristiques des IgG4.



A. Les anticorps IgG4, avec les mêmes chaînes lourdes, produites par les plasmocytes / **B.** Secondairement, les chaînes lourdes se dissocient devant l'instabilité des ponts disulfures et se réassocient avec d'autre chaînes lourdes/ **C.** In vitro, les interactions entre les IgG4 via le Fragment Constant (Fc) seraient une étape intermédiaire, précédant les échanges entre les bras des fragments se liant aux antigènes (Fab arm)/ **D.** Les interactions entre IgG4 pourraient contribuer à la fonction anti inflammatoire des IgG4. L'échange des bras Fab en résulte une perte de la capacité des anticorps à former des complexes immuns avec les antigènes. (5)

La physiopathologie de la MAG4 n'est pas totalement élucidée. La Figure 3 schématise la physiopathologie de la maladie décrit par Stone en 2012. L'immunité innée et acquise joue un rôle dans la genèse de la MAG4. Les lymphocytes T folliculaire participeraient à la production d'IgG4 par les lymphocytes B via la production des interleukines (IL) 10 et 4. L'IL 4 participe à la sécrétion d'immunoglobuline à chaîne lourde Epsilon (IgE). Les lymphocytes T CD4 cytotoxique (CD4 CTLs) représentent 80% des infiltrations des lymphocytes T CD4. Ils expriment à leur surface, le signal lymphocytaire d'activation moléculaire de la famille 7 (SLAMF7) qui est impliqué dans la toxicité cellulaire, l'immunité humorale, l'auto immunité et dans la maturation des lymphocytes (6). Ces CD4 CTLs contribuent à l'apparition d'une fibrose via les IL1 β et la cytokine facteur de croissance transformant Béta (TGF β). Ils sécrètent également des profibrotiques tel que la Perforine, la Granzyme A/B et la Granulysine (6).

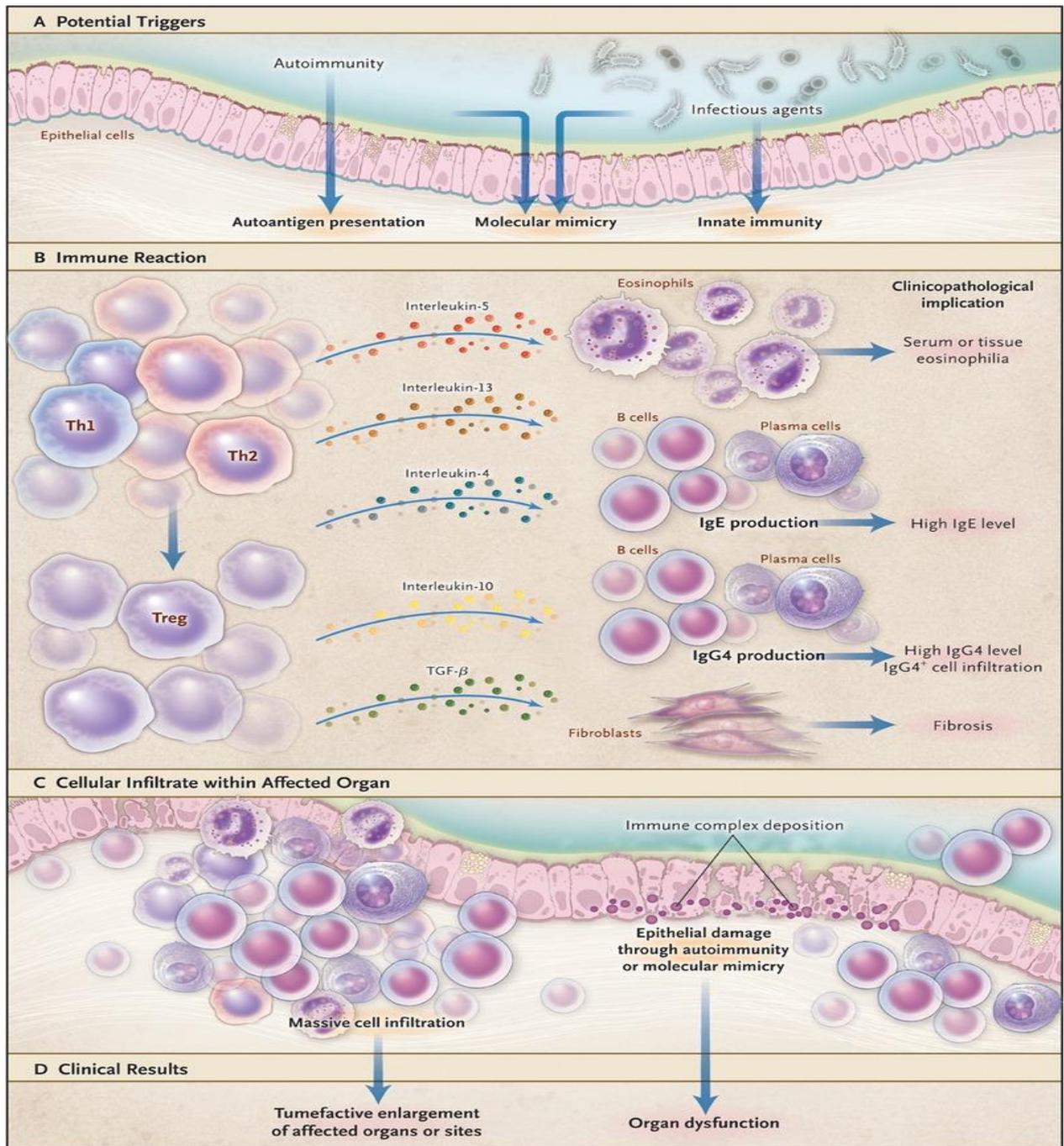
Les IgG4 ont un rôle pathogène reconnu dans la pemphigoïde bulleuse en ayant une action contre les desmoglénines 1 et les anticorps type M des phospholipases A 2 (PLA2), récepteurs retrouvés dans les podocytes. Elles peuvent agir contre une métalloprotéinase ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1, member 13), induisant un purpura thrombotique thrombopénique et également être dirigées contre les kinases spécifiques musculaires (MuSK) impliqués dans la myasthénie. Cependant, son rôle pathogène dans la MAG4 est débattu (5,7).

La production des IgG4 peut être déclenchée par la présence de parasite, de cancer comme le mélanome et le cholangiocarcinome, par des infections répétées comme par exemple l'*Hélicobacter pylori* dans la pancréatite auto-immune (7). La présence de maladie auto-immune peut également stimuler la synthèse des IgG4.

Des auto-antigènes pourraient être responsables du déclenchement de la maladie. On note tout particulièrement la Galectin 3 mais d'autres autoantigènes pourraient y contribuer comme l'annexine-A11, la Laminine-511 et la Prohibitine (6).

Il pourrait exister un facteur de risque génétique. Les sérotypes des antigènes des leucocytes humains (HLA) DRB1*0405 and DQB1*0401 augmenteraient le risque de la maladie dans la population japonaise, dans la population coréenne ce serait le DQ β 1-57 sans l'acide aspartate (5).

Figure 3. La physiopathologie de la maladie associée aux IgG4 par Stone JH et al. IgG4 related disease NEJM 2012.



A. Les potentiels facteurs déclenchants de la MAG4 : des agents infectieux et des facteurs auto-immuns/ **B.** Les réactions immunitaires à l'origine de la production des éosinophiles, IgE, Ig4 et l'apparition de la fibrose/ **C.** Les infiltrations cellulaires dans l'organe affecté : infiltration cellulaire massive et dommage épithéliale par la déposition des complexes immuns/ **D.** L'expression clinique avec une tuméfaction du tissu atteint et/ou associé à une dysfonction de l'organe (5).

3. Epidémiologie :

La maladie associée aux IgG4 est rare, mais probablement sous-estimée. Au Japon, la prévalence et l'incidence ont été estimées respectivement à 6/100 000 et de 0,28 à 1,08/100 000 personnes en 2014 (8). Dans l'article de Brito-Zeron et al. de 2014, sur les 3482 cas reportés, seulement 41 étaient d'origine française (8). Il est possible que les patients d'origine asiatique soient plus fréquemment atteints. Mais cette prédominance pourrait s'expliquer par le fait que la découverte de la maladie est japonaise. La MAG4 a eu des difficultés à être acceptée comme une entité pathologique propre d'une part son caractère systémique et surtout par le nombre important de diagnostics différentiels. Actuellement, elle est reconnue au niveau mondial, et de plus en plus de cas sont d'ailleurs recensés dans d'autres pays, notamment occidentaux.

Concernant le terrain, elle touche plus fréquemment les hommes que les femmes. Le sexe ratio varie selon l'organe touché. Ainsi, l'atteinte pancréatique, la cholangite sclérosante et la fibrose rétro péritonéale toucheraient majoritairement les hommes contrairement à l'atteinte des glandes salivaires et lacrymales qui atteindraient plus les femmes (9). L'âge médian au diagnostic est entre 50 et 70 ans (10–18).

Les atteintes les plus fréquemment rapportées sont l'atteinte pancréatique auto-immune et l'atteinte ganglionnaire suivies des atteintes parotidiennes, sublinguales et lacrymales qui sont cliniquement évocatrices de la maladie (16). Les glandes lacrymales et salivaires augmentent de volume secondairement à la formation de follicule lymphoïde, contrairement au syndrome de Sjögren où la xérophtalmie est secondaire aux lésions épithéliales.

La MAG4 est plutôt à caractère systémique. En effet, elle touche au moins 2 organes dans plus de la moitié des cas avec des atteintes d'apparitions synchrones ou métachrones (12,13,18). L'atteinte pulmonaire représente 12% à 27% des atteintes de la MAG4 selon que l'on y intègre les adénopathies médiastinales et l'atteinte pleurale ou non (8,11,12,14,18,19). Le poumon serait le deuxième organe après le pancréas à présenter le plus fréquemment une atteinte isolée, soit dans 25% des atteintes pulmonaires (12). Mais elle reste le plus souvent associée à deux manifestations extra pulmonaires en particulier au niveau de la catégorie tête-cou comprenant les glandes lacrymales et salivaires (20–22).

4. Diagnostic de la maladie associée aux IgG4 :

Les critères diagnostics étaient initialement basés sur l'atteinte pancréatique avant de s'élargir à d'autres organes. Il y a actuellement deux versions fréquemment utilisées dans les études pour inclure les patients:

- Les critères diagnostics japonais de la maladie associée aux IgG4 qui reposent sur plusieurs éléments décrits par Umehara et al. en 2011 (23):
 - a. L'examen clinique doit être compatible avec la présence d'une hypertrophie localisée ou diffuse au sein d'un ou de plusieurs organe(s) classiquement atteint(s).
 - b. Une élévation du taux d'IgG4 sérique $\geq 1,35$ g/L.
 - c. L'analyse histologique comprend trois caractéristiques sans qu'ils soient impérativement tous présent : une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire sécrétant des IgG4 avec un ratio IgG4/ IgG $> 40\%$ et > 10 IgG4 / champ à fort grossissement (CFG) et/ou une fibrose dite « storiform » en tapis de paille et/ou une phlébite oblitérante.

On retrouve habituellement ni granulome, ni nécrose dans les biopsies par contre une infiltration à éosinophile tissulaire peut être présente jusqu'à 60% des cas (11).

Ainsi, le diagnostic est **défini** par l'association des 3 critères, **probable** s'il y a l'association clinique et histologique et **possible** s'il y a l'association clinique et biologique.

- Les critères provenant du consensus international de 2012 de Deshpande et al. se basent au premier plan sur la probabilité histologique qui varient selon l'organe atteint avec un seuil différent de plasmocyte à IgG4 par champ de fort grossissement (24). Le taux sérique d'IgG4 apparaît alors en second plan.

Mais ces classements ont des limites. Les critères japonais ne prennent pas en compte les différentes spécificités de l'organe atteint. Alors que Wen Zhang et JH Stone avaient décrit une disparité au sein de la MAG4 entre une forme proliférative et une forme fibrosante dont les caractéristiques sont présentées dans le Tableau 1 (6). Par ailleurs, le taux sérique d'IgG4 est discuté comme critère de diagnostic. En effet, les critères initiaux étaient basés sur les études Japonaises. Or, il semble qu'il existe une disparité entre les ethnies atteintes de la MAG4, le taux d'IgG4 étant plus élevé chez les patients asiatiques malades (25). La limitation de la classification américaine de Deshpande et al. est sa complexité, l'histologie de l'organe touché

n'étant pas toujours disponible. Le diagnostic de la MAG4 est donc difficile, il n'y a pas de classification parfaite à l'heure actuelle. Cette difficulté diagnostic est liée d'une part au caractère systémique de la maladie et, d'autre part, au grand nombre de diagnostics différentiels.

Tableau 1. La forme proliférative et la forme fibrosante de la maladie associée aux IgG4 (6).

	Forme Proliférative	Forme Fibrosante
Type tissulaire	Glandulaire, épithéliale	extra glandulaire
ATCD allergique	+++	+
Nombre d'organe atteint	Systémique	Une région / un organe
Organes atteints	<ul style="list-style-type: none"> • Adénopathie • Glande lacrymale • Glande salivaire principale • Pancréas • Voies biliaires • Rein • Poumon • Axe hypothalamohypophysaire • Sinus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rétropéritoine • Aorte et le tissu périaortique • Mésentère • Médiastin • Pachyméninges • Thyroïde
Biologie :		
• IgG4/ IgG1/ IgE	Elevé	Normal ou subnormal
• Eosinophile	Fréquent	Rare
• Hypocomplémentémie	Fréquent	Rare
Auto antigène potentiel	Laminine 511, Galactine 3, Annexine A11, Prohibitine	NC
Pathologie		
• Infiltration lymphoplasmocytaire IgG4 par CFG	Souvent > 100 / CFG avec ratio IgG4/IgG > 40%	Moins prolifératif mais IgG4/IgG > 40%
• Centre germinatif	Fréquent	Rare
• Fibrose « storiform »	Fréquent	Fréquent
• Phlébite oblitérante	Parfois	Fréquent
Réponse au traitement	Excellent	Réponse moindre

NC : non connu, CFG : champ à fort grossissement.

5. Classification provisoire de la maladie associée aux IgG4

ACR/EULAR (26) :

Tout récemment, le collège américain de rhumatologie et la ligue européenne contre le rhumatisme (ACR/EULAR) ont validé de nouveaux critères provisoires ayant pour principal objectif d'uniformiser les patients inclus entre les différentes études pour la reproductibilité et la comparaison entre les études. L'objectif était également d'augmenter la spécificité diagnostic des patients inclus. Son développement portait sur 908 patients dont 493 ayant une MAG4 et 415 ayant un diagnostic différentiel. Cette version préliminaire a une spécificité de 99,2% et une sensibilité de 85,5%. Elle a été présentée, fin 2018, par le Dr Stone à l'ACR annual meeting à Chicago. La classification se présenterait alors sous la forme de trois étapes :

- **1^e étape.** Il est nécessaire qu'au moins un des 10 organes suivants soit atteint : le pancréas, les voies biliaires, l'orbite, les glandes lacrymales, les glandes salivaires principales, le rétropéritoine, le rein, l'aorte, la pachyméninge et la thyroïde (thyroïdite chronique de Riedel caractérisée par une fibrose infiltrative et extensive). Ces organes sont fréquemment atteints et/ou leurs manifestations sont typiques dans la MAG4.
- **2^e étape.** Elle consiste en l'élimination des diagnostics différentiels. Ainsi la maladie est exclue s'il y a au moins un critère d'exclusion parmi la liste des 21 critères énumérés dans le tableau 2.

Tableau 2. Les critères d'exclusion de la maladie associée aux IgG4 orientant vers un diagnostic différentiel.

Critère d'exclusion	
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Non réponse à la corticothérapie • Leucopénie et thrombopénie • Eosinophilie > 3000/mm³
Sérologique	<ul style="list-style-type: none"> • ANCA PR3 ou MPO + • Anti SS-A ou SS-B + • Anti ENA + • Cryo globuline + • Présence d'autre anticorps spécifique
Radiologique	<ul style="list-style-type: none"> • Progression radiologique rapide • Anomalie osseuse comme la maladie d'Erdhelm Chester • Splénomégalie • Infection/ cancer/ ou les deux
Histologique	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltration à prédominance granulomateuse • Nécrose vasculaire • Infiltration à prédominance neutrophile • Infiltration néoplasique • Infiltration à prédominante histiocytaire • Maladie de Castleman • Pseudotumeur inflammatoire

ANCA : anticorps antinucléaire cytoplasmique, PR3 : Protéinases 3, MPO : Myéloperoxydases, ENA : antigènes nucléaires solubles

- **3^e étape.** Cette fois, des manifestations compatibles de la MAG4 doivent être présentes. Elles sont divisées en 7 domaines. Il est nécessaire d'avoir au moins 19 points pour conclure à une MAG4. Les différentes manifestations et leurs équivalences en points selon la puissance de l'association avec la MAG4 sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Différentes manifestations compatibles au diagnostic de maladie associée aux IgG4.

Domaines		Points
Concentration sérique d'IgG4	• Normal	0
	• < 2N	3,7
	• 2N-5N	6,1
	• >5N	10,8
Histologie et immunohistochimie	• Biopsie non informative	0
	• Infiltration lymphoplasmocytaire dense	3,7
	• Infiltration lymphoplasmocytaire dense + Phlébite oblitérante	6,1 13,8
	• Infiltration lymphoplasmocytaire dense + Fibrose « storiform »	
Hypertrophie des glandes lacrymales et des glandes salivaires	• Une des glandes est hypertrophiée	5,9
	• Deux ou plus sont hypertrophiées	13,8
Thorax et aorte thoracique	• Epaissement bronchovasculaire et des septas	3,8
	• Atteinte para vertébrale thoracique	9,8
Pancréas et voies biliaires	• Hypertrophie diffuse sans lobulation du pancréas	8 10,5
	• Hypertrophie du pancréas avec une capsule avec un défaut de rehaussement en périphérie	18,7
	• Hypertrophie du pancréas et des voies biliaires	
Rein	• Hypocomplémentémie	5,8
	• Hypertrophie du bassinet et/ou du parenchyme	8,1
Rétropéritonéale	• Epaissement diffus de la paroi de l'aorte abdominal	4,1
	• Présence de tissu mou autour de l'aorte sous rénale et des artères iliaques de façon circonférentielles et antérolatérale.	7,8

N : normal

6. Diagnostics différentiels :

La maladie associée aux IgG4 est un diagnostic d'élimination. Les diagnostics différentiels sont nombreux. L'augmentation du taux sérique d'IgG4 et l'infiltration plasmocytaire à IgG4 à eux seuls ne sont pas spécifiques. La polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique ou des tumeurs cutanées peuvent avoir des infiltrations lymphoplasmocytaires à IgG4. Le syndrome de Sjögren est un diagnostic différentiel par son atteinte des glandes lacrymales et parotidiennes responsable cliniquement d'une xérophtalmie et d'une xérostomie. Les atteintes ganglionnaires peuvent évoquer un lymphome ou un lupus. Toutefois, les ganglions périphériques dans la MAG4 sont en général non douloureux et de petites tailles mesurant entre un à cinq centimètres de diamètre (27).

Concernant l'atteinte pulmonaire, les diagnostics à éliminer sont :

- **Le cancer pulmonaire.** Il s'agit d'un des principaux diagnostics différentiels à éliminer devant l'urgence thérapeutique et le mauvais pronostic de la maladie. L'aspect scanographique et la fixation au Tomographie par Emission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP FDG) lors de la MAG4 sont compatibles avec la maladie néoplasie. De plus une altération de l'état général avec une perte de poids peut être présente dans les deux pathologies. Une étude présentée lors de l'international symposium de la maladie associée aux IgG4 avait retrouvé une proportion d'infiltration lymphoplasmocytaire, avec un rapport $IgG4/IgG \geq 24,6\%$ chez 25 % des 156 patients ayant eu une résection d'un adénocarcinome et 5,8% des patients avaient une infiltration plasmocytaire avec ≥ 10 des plasmocytes à IgG4/ CFG. Par ailleurs, une des hypothèses de la MAG4 serait que dans certain cas, un syndrome paranéoplasique.
- **La maladie de Castelman.** Elle a certaines similitudes scanographiques avec la présence d'adénopathie médiastinale et une ou des lésion(s) en verres dépoli(s). Le taux sérique d'IgG4 augmenté, l'hypergammopathie polyclonale et l'infiltration lymphoplasmocytaire à IgG4 peuvent être présents. Mais on peut retrouver une augmentation de la protéine C réactive (CRP), des IL6, des Immunoglobulines chaînes lourdes « Alpha » (IgA) et des Immunoglobuline chaîne lourde « Mu » (IgM) ainsi qu'une thrombocytose. La réaction en chaîne par la polymérase (PCR) de l'herpesvirus humain 8 (HHV8) est positive dans la forme associée à ce virus contrairement à la MAG4 (28).

- **La maladie de Rosai Dorfman.** Elle se caractérise par une prolifération histiocytaire mais une infiltration lymphoplasmocytaire à IgG4 peut y être associée.
- **Les vascularites à Anticorps anti Cytoplasme des Neutrophiles (ANCA).** On peut trouver une infiltration lymphoplasmocytaire à IgG4 dans la Granulomatose avec PolyAngéite (GPA).
- **Sarcoïdose.** Elle a un aspect proche scanographique par la présence d'adénopathies associée à une atteinte parenchymateuse avec une fixation au TEP FDG. On retrouve typiquement dans la sarcoïdose les adénopathies hilaires associées à des micronodules de distribution lymphatique. Le taux sérique IgG4 est rarement élevé dans la sarcoïdose. De plus, la présence de granulomes sur les prélèvements est rare et l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA) est souvent négatif dans la MAG4.
- **Autres :** lymphome, pneumopathie interstitielle non spécifique, infection...

7. Traitements :

Un traitement peut ne pas être débuté dans les circonstances suivantes : une MAG4 asymptomatique associée à une atteinte monoviscérale comme la dacryoadénite et la sialadénite. Il n'existe que de rares cas de rémission spontanée. La maladie peut également rester stable.

Cependant, un traitement est le plus souvent instauré devant l'évolution vers la fibrose avec le risque vital et fonctionnel de la maladie. Le traitement de première intention retenue est la corticothérapie (13). Plusieurs schémas de traitement ont été proposés :

- Un premier se base sur une **décroissance lente**, proposé par les équipes japonaises avec l'instauration d'une corticothérapie à 0,6mg/kg/j, suivi d'une diminution à 2 - 4 semaines de 5 mg puis d'une décroissance progressive sur 3 à 6 mois jusqu'à la dose de 5mg/j pendant 3 ans.
- L'autre schéma de **décroissance rapide** des équipes américaines, repose sur l'introduction d'une corticothérapie à 40 mg/j pendant 4 semaines suivi d'une décroissance s'étendant sur 7 semaines jusqu'à un sevrage complet à la 11^e semaines (29).
- L'intérêt des bolus n'a pas été évalué (13).

L'amélioration clinique est rapide sous corticothérapie. Deux semaines après l'initiation du traitement, on observe une amélioration clinique. L'amélioration radiologique ne survient que secondairement. Cette sensibilité à la corticothérapie est considérée dans le consensus international de 2012, de même que la nouvelle classification provisoire, comme un argument supplémentaire en faveur du diagnostic. Cependant, la réponse varie selon l'organe et le degré de fibrose (10). La réponse serait d'autant meilleure que la maladie est proliférative avec une fibrose peu prononcée voire absente.

On retrouve une rémission à l'instauration du traitement dans plus de la moitié des cas, variant d'une étude à l'autre de 61% à 88% (10,19). Elle se réactiveraient dans les 2 ans qui suivent le diagnostic (12,13,29). Les rechutes sous corticothérapies surviennent entre 30 à 60% des cas (30). Elle surviendrait en moyenne sous une corticothérapie de 7mg (19,31). Ces rechutes peuvent survenir au niveau de l'organe atteint initialement ou dans un organe à distance du précédent.

Les traitements de deuxième intention sont de la famille des DMARDs (traitements immunosuppresseurs anti-rhumatismals) de type Azathioprine, Mycophénolate Mofetil et Méthotrexate, Léflunomide et Cyclophosphamide. Le Rituximab, un anti-CD20, est fréquemment utilisé. Son efficacité a d'ailleurs été démontrée à plusieurs reprises dans les études (30,32,33).

Un traitement chirurgical peut être indiqué. Dans l'étude de Wallace et al., les organes les plus concernés par la chirurgie sont ; le pancréas, suivi d'excision de glande submandibulaire (18). Cette indication est surtout retenue devant le risque de compression par l'infiltration tissulaire importante responsable d'une compression extrinsèque et / ou intrinsèque.

8. Les complications de la maladie associée aux IgG4 :

Les complications de la maladie sont en lien avec l'infiltration lymphoplasmocytaire importante et l'atteinte fibrosante responsable de compression intrinsèques et extrinsèque. Cette prolifération lymphoplasmocytaire ainsi que la fibrose peuvent altérer la fonction de l'organe et imposer un traitement en urgence. Sur le plan respiratoire, il peut apparaître une insuffisance respiratoire sur une pneumopathie interstitielle évoluée. L'atteinte pleurale peut se compliquer d'une fibrose allant jusqu'à l'indication d'une décortication chirurgicale. Et enfin, la fibrose médiastinale peut entraîner une compression locale, que ce soit au niveau de la veine cave supérieure, des artères pulmonaires et veines pulmonaires. Il peut apparaître une hypertension pulmonaire par invasion de l'artère pulmonaire.

Observations :

1. Introduction :

Le diagnostic de la maladie associée aux IgG4 est difficile, les critères diagnostics sont discutés. Une proposition provisoire de classement a été acceptée par l'ACR et l'EULAR, mais l'objectif était principalement d'uniformiser les patients inclus dans les études. La validation d'une classification diagnostic définitive est un des enjeux actuel de la maladie. L'atteinte pulmonaire est rare, et les études portaient le plus souvent sur des études avec de petite cohorte de patient. De plus, les populations des études sur l'atteinte pulmonaire sont majoritairement d'origine asiatique.

2. Matériel et méthodes :

L'étude présentée portait sur deux patients qui ont été pris en charge au CHU d'Amiens-Picardie et cinq au CHU d'Avicenne de l'Assistance Publique - Hôpitaux Public (AP-HP). Le diagnostic chez les patients de l'étude reposait principalement sur l'histologie et l'élimination des diagnostics différentiels. Le diagnostic final de la MAG4 avait été retenu après discussion multidisciplinaire. Les patients avaient été organisés selon la date du diagnostic du plus ancien au plus récent. L'intérêt s'était alors porté sur le terrain, les explorations fonctionnelles respiratoires et l'aspect scanographique. L'objectif était d'identifier des éléments qui pourraient aider au diagnostic de l'atteinte pulmonaire de la MAG4.

3. Résultats :

a. Les caractéristiques des patients :

Les patients avaient un âge médian de 57 ans au diagnostic [28 – 73]. Il y avait majoritairement des hommes [6 : 1]. Le délai médian de la première prise en charge au diagnostic histologique était de 1,95 an [0,29 – 9]. Les manifestations allergiques comprenaient des polyposes nasales chez les patients 4 et 7 et une pathologie asthmatique chez les patients 1 et 7. La plupart des patients étaient tabagiques avec une médiane à 27,2 paquets année (PA). Trois patients avaient été exposés à l’amiante. Dans la littérature, il y avait été retrouvé, des cas d’anévrisme intracrânien chez les patients malades. En effet, le patient 4 avait eu un anévrisme bulbaire et une rupture d’un anévrisme au niveau cérébelleux. Les autres antécédents notables étaient la présence d’une hépatite B ancienne chez le patient 7, un *Helicobacter pylorii* chez le patient 6, une hépatite A guérie chez le patient 5 et une tuberculose guérie ainsi qu’une Borréliose chez le patient 4. Aucun patient n’avait d’antécédent néoplasique à la prise en charge. Les caractéristiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous. (Tableau 4).

Tableau 4. Les caractéristiques générales des 7 patients.

	Age au diagnostic (année)	H/F	Tabagisme	PA	Alcool	Exposition	Profession	Origine	ATCD allergique
Cas 1.	52	F	Non	0	Non	NC	Aucune	Haïtienne	Oui
Cas 2.	57	H	Actif	20	Non	Toxique	Usine carrosserie	Cambodgienne	Non
Cas 3.	71	H	Sevré	40	Non	Amiante/silice	Mécanicien	Française	Non
Cas 4.	76	H	Sevré	25	Non	NC	Secrétaire	Française	Oui
Cas 5.	52	H	Sevré	30	Non	Amiante	BTP	Française	Non
Cas 6.	28	H	Sevré	1	Non	Amiante	BTP	Turque	Non
Cas 7.	73	H	Sevré	40	Non	Poule/canard	Architecte	Mauritanienne	Oui

H : Homme, F : Femme, PA : Paquet Année, ATCD : Antécédent, NC : Non Connu, BTP : Bâtiment Travaux Publics.

b. Les différentes atteintes et manifestations cliniques :

Cliniquement, on retrouvait principalement une dyspnée et une toux chez 6 patients (Cas 1, 2, 3, 5, 6 et 7), des symptômes généraux étaient présent à type d'asthénie chez 3 patients (cas 2,4 et 6) et des sueurs nocturnes chez deux patients (cas 2 et 6).

L'expression clinique extra pulmonaire était principalement dominée par une atteinte tête/cou avec un syndrome sec. La patiente 1 présentait une atteinte ophtalmique sévère avec une exophtalmie et une ophtalmoplégie. Une insuffisance rénale aiguë était survenue au cours du suivi du patient 5 pour des adénopathies médiastinales, sans diagnostic jusqu'à la ponction biopsie rénale (PBR). Seuls deux patients avaient une atteinte extra thoracique prouvée histologiquement.

Les manifestations pulmonaires et extra pulmonaires sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5. Manifestations cliniques pulmonaires et extra pulmonaires :

	Atteintes pulmonaires	Atteintes extra pulmonaires
Cas 1.	Asthme Atteinte para vertébral thoracique	Atteinte rétro orbitaire (confirmé) Atteinte tête/cou (confirmé BGSA) Ganglionnaire : sus claviculaire gauche
Cas 2.	Nodules/ PINS (confirmé BPC) Ganglionnaires médiastino- hilare	Tête/ cou : xérostomie Ganglionnaire : cervicale bilatérale
Cas 3.	Nodules/ PINS (confirmé BPC) Asthme Ganglionnaires médiastinales	Tête/cou : xérostomie
Cas 4.	Bronchectasie/ nodules (confirmé wedge)	Atteinte tête/ cou : Xérostomie et Xérophtalmie
Cas 5.	Plaque pleurale/ nodules Ganglionnaires sus et sous diaphragmatique (confirmé EBUS)	Pancréas Rénale (confirmé par PBR) Dacryoadénite
Cas 6.	Ganglionnaire médiastinale fibrosante (BPC)	
Cas 7.	PID fibrosante / nodule Ganglionnaire médiastino- hilare	Ganglionnaire sus claviculaire (confirmé ponction ganglionnaire)

BPC : biopsie pulmonaire chirurgicale, PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique, BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoire, EBUS : échocendoscopie bronchique, PBR : ponction biopsie rénale ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse.

c. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) :

Le Tableau 6 regroupe les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires avant l'introduction d'un traitement. Un trouble ventilatoire obstructif avait été retrouvé chez quatre patients (Cas 1, 3, 4 et 6) dont 2 réversibles pour les patients 1 et 6. Le rapport de Tiffeneau, VEMS/CVF était en moyenne à 68% avec un Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS) moyen à 59%. Cinq patients étaient traités par une corticothérapie inhalée (Cas 1, 2, 3, 6 et 7). Un trouble ventilatoire restrictif était objectivé chez deux patients (Cas 2 et 7), il était en moyenne à 72%. Le patient 6 avait une paralysie phrénique gauche secondaire à une médiastinoscopie. La Capacité Vitale Forcée (CVF) était en moyenne à 65%. La mesure de la diffusion était inconstamment réalisée, mais à part le patient 4, un trouble de la diffusion était retrouvé chez tous les autres. La diffusion du Monoxyde de Carbone sur la Ventilation Alvéolaire (DLCO/VA) était en moyenne à 95%. Le patient 7 avait eu des bolus deux mois avant la réalisation de ses premiers EFR, il n'avait pas été pris en compte dans les statistiques.

Tableau 6. Résultats des explorations fonctionnelles respiratoires réalisées au début de la prise en charge.

	VEMS/CVF	VEMS	CVF	CPT	DLCO	DLCO/VA
Cas 1.	47% (R)	36% / 1,17 L	52% / 2,09 L	91% / 5,37 L	NC	NC
Cas 2.	85%	69% / 1,88 L	65% / 2,05 L	60% / 4,12 L	63%	113%
Cas 3.	50% (NR)	42% / 1,46 L	57% / 2,59 L	95% / 6,75 L	46%	67%
Cas 4.	65% (NR)	70% / 1,8 L	74% / 2,62 L	NC	90%	120%
Cas 5.	84%	105% / 3,86 L	96% / 4,59 L	95% / 6,79 L	65%	77,5%
Cas 6.	64% (R)	46% / 1,90 L	57% / 2,83 L	NC	NC	NC
Cas 7.	85%	51% / 1,52 L	56% / 1,79 L	51%	37%	98%
Médiane	65%	51%	57%	91%	63%	98%
Moyenne	68%	59%	65%	72%	60%	95%

VEMS : volume expiratoire maximal seconde, CVF : capacité vitale forcée, CPT : capacité pulmonaire totale, DLCO : diffusion du monoxyde de carbone. NC : non connu, R : réversible, NR : non réversible

d. Les résultats biologiques :

Les patients 6 et 7 ayant reçu un traitement par corticothérapie avant leurs prises en charge, leurs paramètres biologiques n'avaient pas été pris en compte dans les statistiques. Le patient 6 avait une suspicion de MAG4 et avait été traité comme tel, avant la prise en charge dans le centre d'inclusion. Le patient 7, avait quant à lui, eu des bolus de Solumédrol devant l'atteinte sévère respiratoire, il avait eu trois bolus, deux mois avant sa prise en charge diagnostic. Les médianes des concentrations sériques d'IgG, IgG4 et IgE étaient respectivement à 20 g/L [12,3 – 34,3], à 7,2 g/L [3,1 – 27] et à 1223,5 ku/l [238 – 4960]. Les éosinophiles étaient augmentés avec une médiane à 750/mm³ [500 – 1390]. On retrouvait un effondrement du complément chez le patient 5 qui avait une atteinte rénale. Les compléments n'ont pas été dosés chez les autres patients. Le bilan auto – immun (comprenant FAN, anticorps anti ADN natif, anticorps anti antigènes nucléaires solubles (ENA), anticorps associés aux sclérodermies et myosites, ANCA) était négatif chez 5 patients et aspécifique chez les deux autres patients avec la présence d'ANCA aspécifique. L'Exploration des Protéines Plasmatiques (EPP) mettait en évidence chez trois patients une hypergammaglobulinémie. Les résultats biologiques sont repris dans le Tableau 7.

Tableau 7. Résultats des paramètres biologiques initiaux chez les patients.

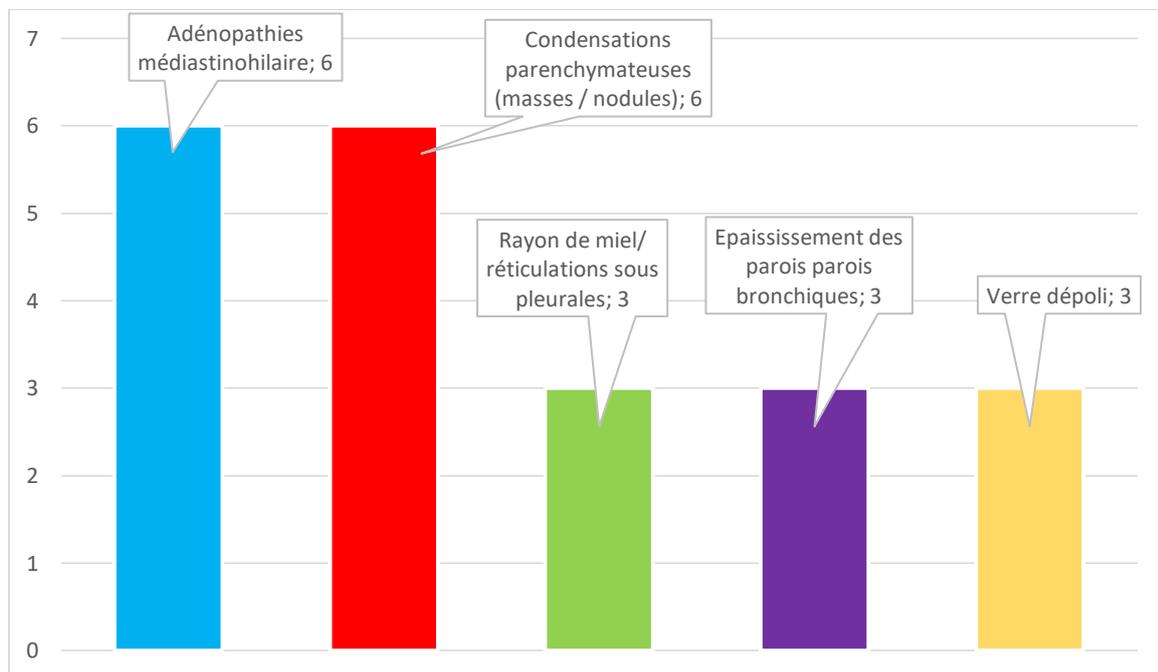
	IgG g/L	Ig4 g/L	IgE KU/ L	EPP	Eo /mm ³	Auto- immun	Compléments (CH50, C3, C4)
Cas 1.	20	NC	1021	Normal	770	Négatif	NC
Cas 2.	14,4	3,2	NC	Bloc bêta 2 gamma	750	Négatif	NC
Cas 3.	21,8	11,2	4960	Hypergammaglobulinémie polyclonale IgGM kappa monoclonal	1390	Négatif	NC
Cas 4.	12,3	3,1	1426	Normal	500	Négatif	Normal
Cas 5.	34,3	27	454	Hypergammaglobulinémie	500	FAN 1/80 ANCA *	Effondré
Cas 6.	10,1	0,15	NC	Normal	240	Négatif	NC
Cas 7.	18,8	2,30	238	Hypergammaglobulinémie	1510	FAN 1/80 ANCA *	NC
Moyenne Mediane	20,5 20	11,1 7,2	1965 1223		782 750		

*Les ANCA n'était pas spécifique, positif ni aux Protéinases 3 (PR3) ni aux Myéloperoxydases (MPO). ANCA : anticorps antinucléaire cytoplasmique, FAN : facteur antinucléaire. NC : non connu. EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques, Eo : éosinophiles.

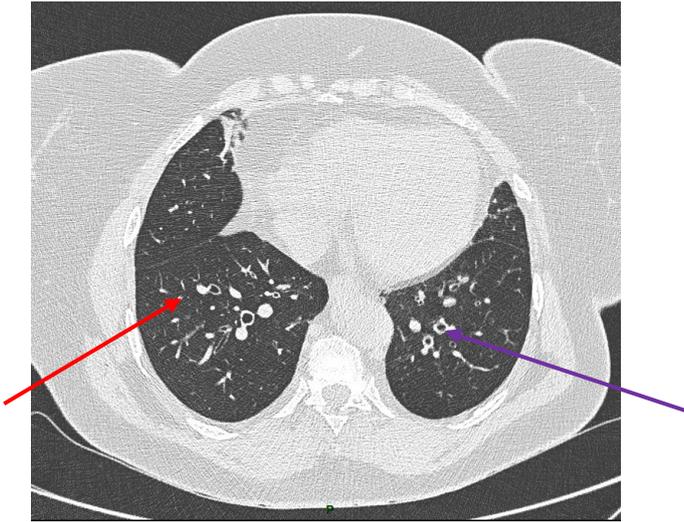
e. Les résultats radiologiques :

La Figure 4 regroupe les différentes manifestations scanographiques retrouvées chez les patients. Les adénopathies médiastino-hilaires, chez les patients 2, 3, 4, 5, 6 et 7, et les condensations pulmonaires, chez les patients 1, 2, 3, 4, 5 et 7, représentaient la majorité des lésions scanographiques constatées. Les adénopathies étaient surtout médiastinales et de tailles variables. Elles étaient hilaires chez deux patients (3 et 7). Les lésions étaient hyper métaboliques au TEP FDG. Excepté le patient 6, le TEP FDG avait été réalisé après 8 mois d'une corticothérapie systémique.

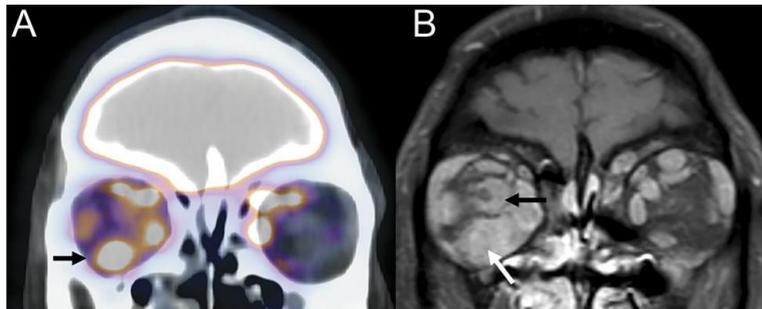
Figure 4. Les différentes manifestations scanographiques observées



La patiente 1.

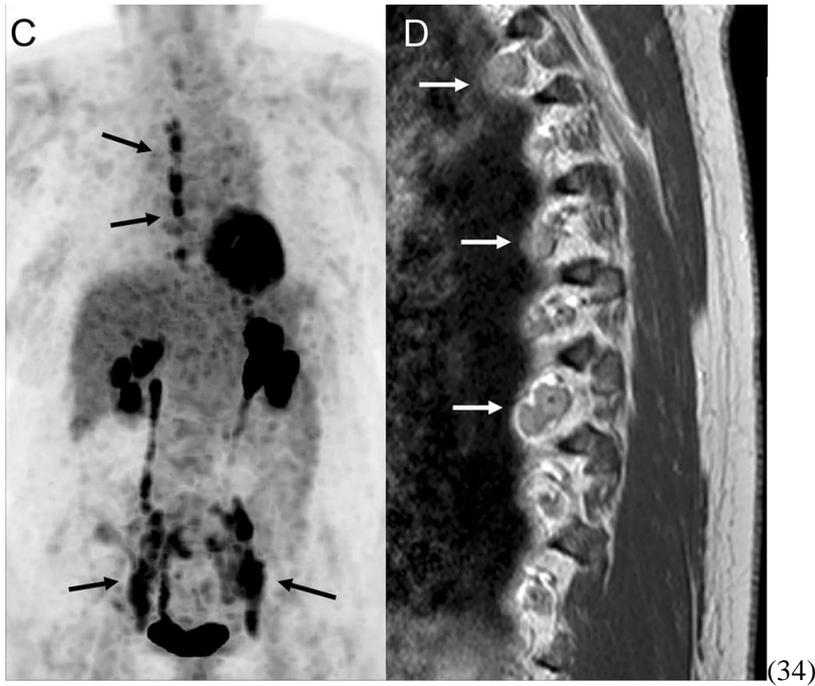


Scanner thoracique en coupe axiale parenchymateuse sans injection : Flèche violette : épaississement bronchique, **Flèche rouge :** micronodules, absence d'adénopathie médiastinale et hilare.



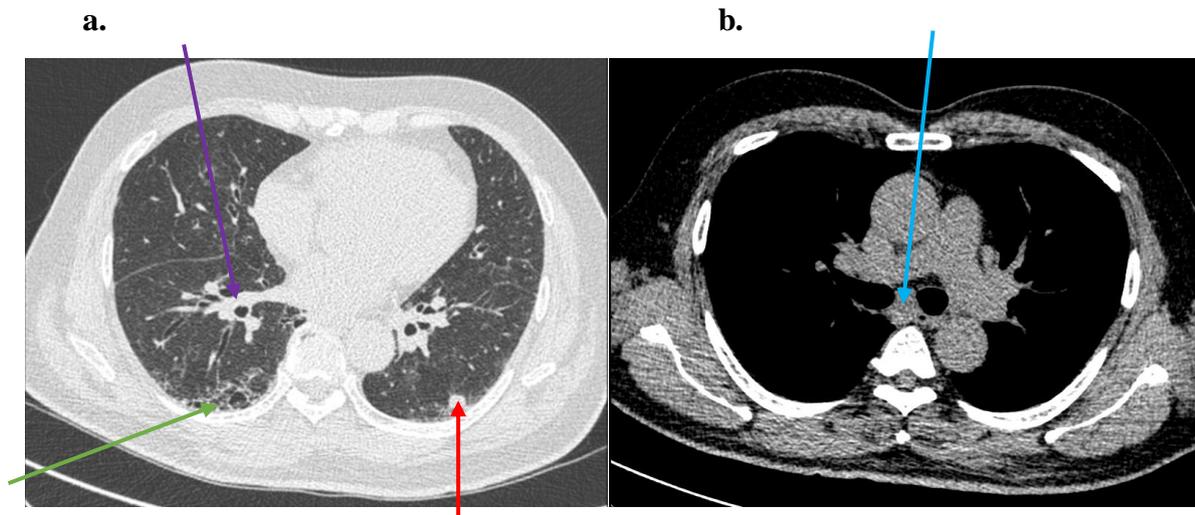
Ces images proviennent de l'article de Soussan et al. qui avaient déjà présenté la patiente (34).

- A. **TEP FDG en coupe coronale centré sur la région orbitaire :** Hyperfixation avec SUV max à 7.
- B. **IRM orbitaire en coupe coronale :** **Flèche noire :** infiltration du nerf optique droit.
Flèche blanche : épaississement du muscle inférieur orbitaire.



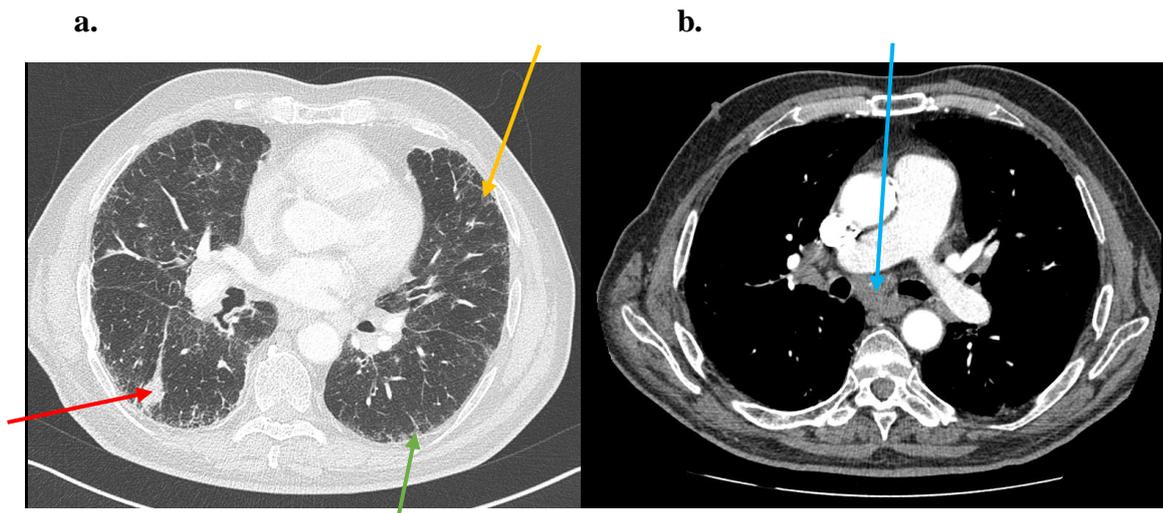
- C. TEP FDG en coupe coronale : Les Flèches noires montrent l'hyperfixation paravertébrale.
- D. IRM médullaire en coupe axiale : Les Flèches blanches montrent l'infiltration diffuse des racines des nerfs paravertébraux.

Le patient 2.



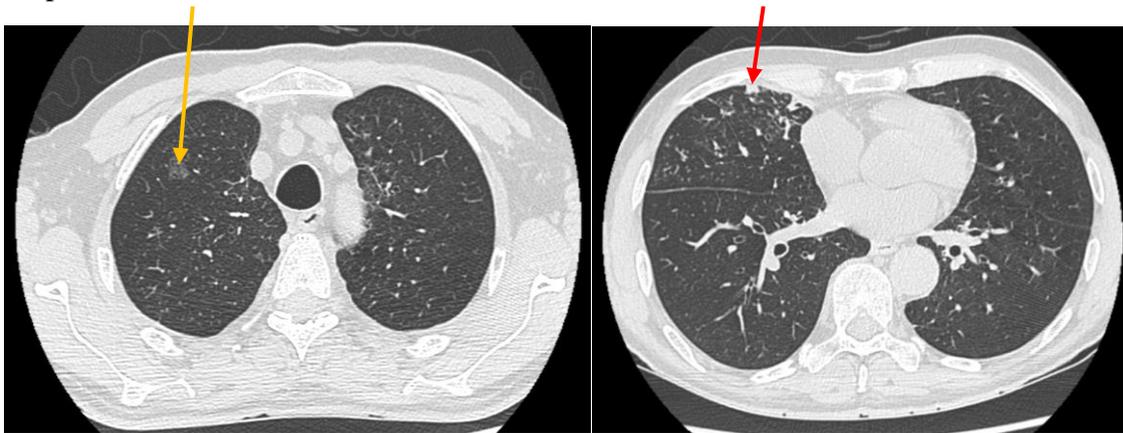
Scanner thoracique en coupe axiale sans injection : a. en fenêtre parenchymateuse et b. en fenêtre médiastinale. a. **Flèche verte** : lésions en rayon de miel et réticulations sous pleurales, **Flèche violette** : épaissement des parois bronchiques, **Flèche rouge** : nodule apical du lobe inférieur gauche. b. **Flèche bleue** : Ganglions médiastinaux. Lésion fixante au TEP FDG.

Le patient 3.



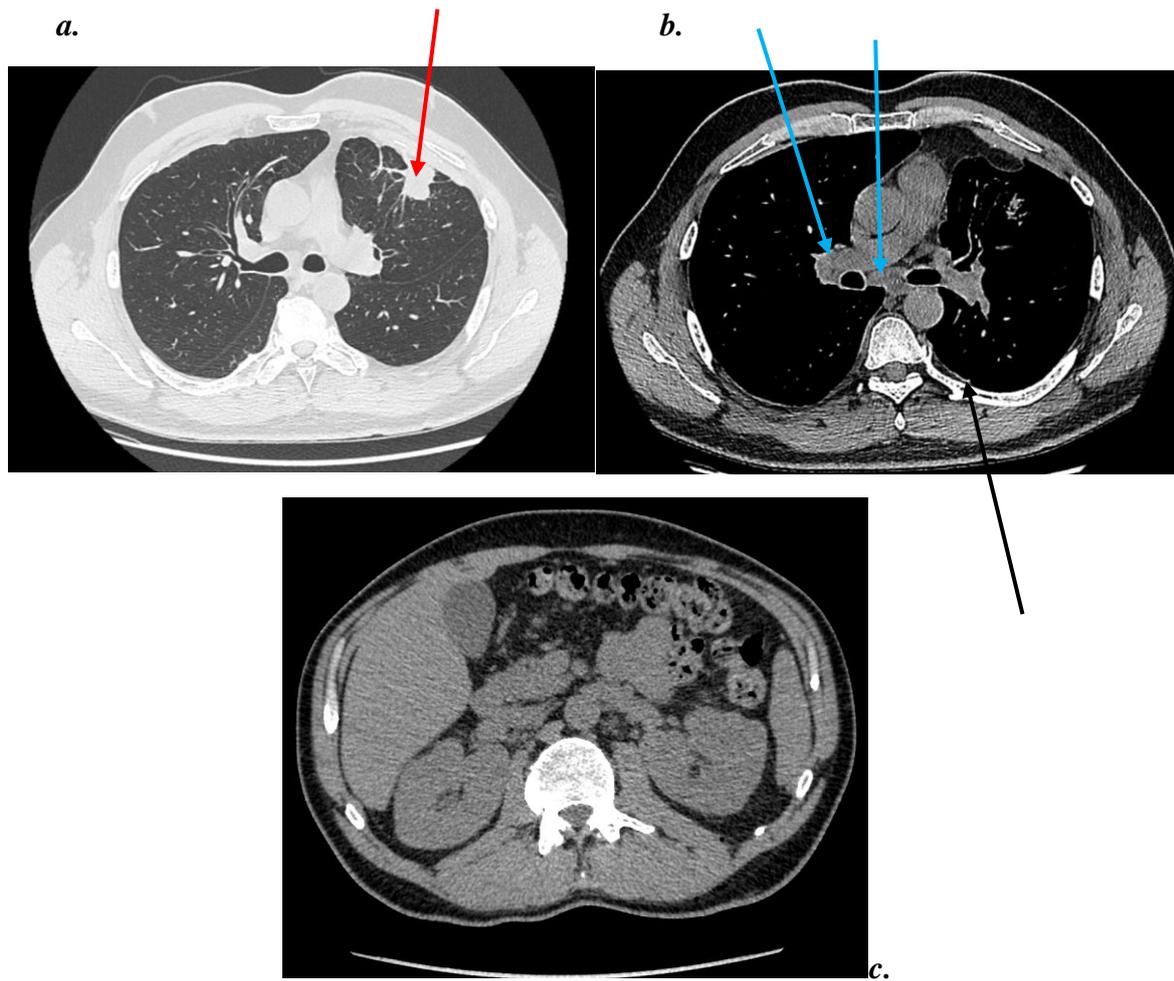
*Scanner thoracique en coupe axiale injecté : a. en coupe parenchymateuse et b. en coupe médiastinale : a. **Flèche rouge** : nodule pulmonaire du lobe inférieur droit, **Flèche verte** : réticulation sous pleurale, **Flèche jaune** : lésions en verres dépolies diffuse. b. **Flèche bleue** : Adénopathie médiastinale.*

Le patient 4.



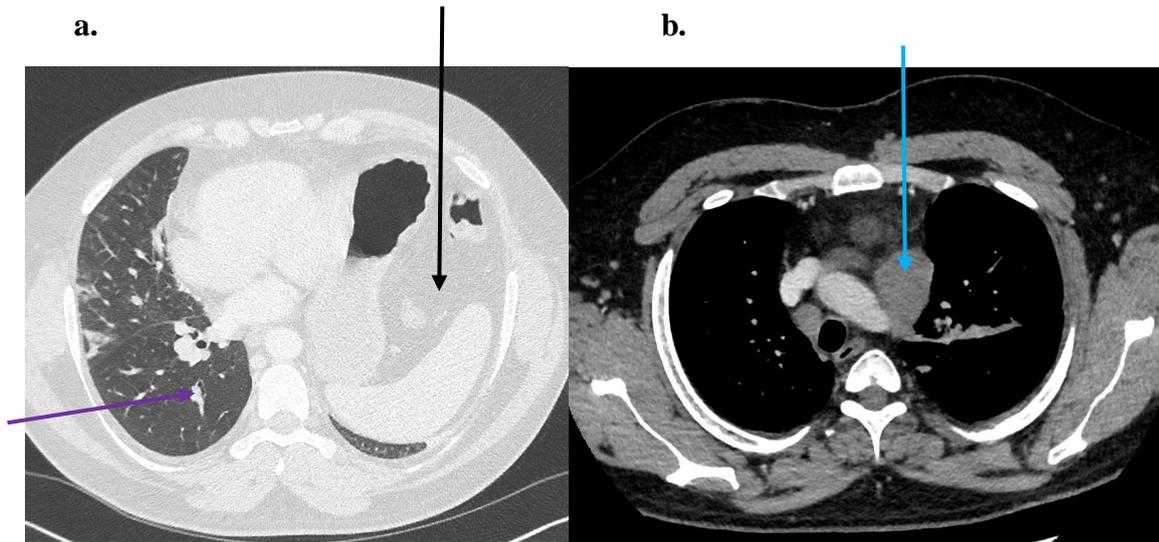
*Scanner thoracique en coupe axiale de fenêtre parenchymateuse non injecter : **Flèche jaune** : Plages de verre dépoli du segment antérieur du lobe supérieur droit. **Flèche rouge** : nodule du lobe moyen.*

Le patient 5.



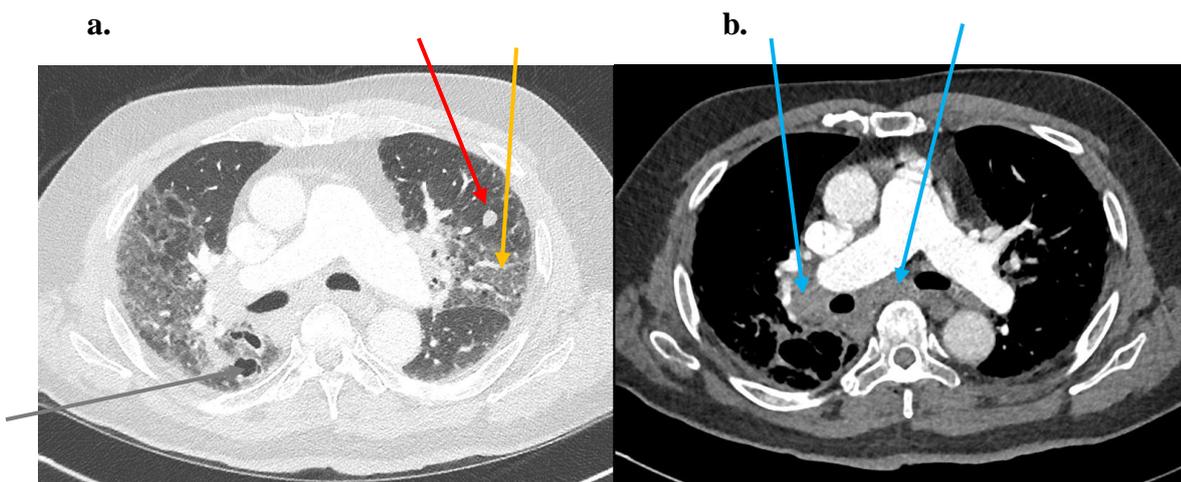
Scanner thoracique abdominopelvien en fenêtre parenchymateuse à gauche et médiastinale à droite non injecté : **a. flèche rouge** : masse du lobe supérieur gauche. **Flèche noire** : des plaques pleurales apicales droites, une plaque calcifiée apicale gauche. **b. flèches bleues** adénopathie médiastino-hilaire. Le scanner abdominal était initialement normal. **c.** L'hypertrophie des reins bilatéraux sont apparus secondairement lors de l'épisode de l'insuffisance rénale aiguë.

Le patient 6.



Scanner thoracique coupe axiale injecté : a. en coupe parenchymateuse et b. en coupe médiastinale : a. Flèche violette : épaississement des parois bronchovasculaire, flèche noire : ascension de la coupole diaphragmatique gauche. b. Flèche bleue : Adénopathie médiastinale

Le patient 7.



Scanner thoracique en coupe axiale injecté : a. en coupe parenchymateuse et b. en coupe médiastinale : a. Flèche jaune : images en verre dépoli qui persistaient sur le scanner sans injection, réticulation et bronchectasie de traction non présent sur cette coupe, Flèche grise : kyste multi cloisonné apex du lobe inférieur droit. Flèche rouge : Nodule antérieur lobaire supérieur gauche. b. Flèches bleues : Adénopathie médiastinale et hilare droite. NB : adénome surrénalien gauche.

f. Les résultats histologiques :

Les plasmocytes à IgG4 avaient été mis en évidence en immunohistochimie par le CD138. Tous les critères histologiques n'étaient pas présents simultanément chez le même patient. Aucune phlébite oblitérante n'avait été décrite. Le diagnostic de l'atteinte pulmonaire ne reposait pas toujours sur les prélèvements de l'appareil respiratoire. Trois diagnostics d'atteinte pulmonaire de la MAG4 avaient été extrapolés d'une atteinte extra thoracique prouvée histologiquement. La patiente 1 sur une relecture de biopsie orbitaire, ainsi qu'un infiltrat lymphoplasmocytaire para vertébrale. Le patient 5 sur une ponction biopsie rénale et le patient 7 sur un ganglion sus claviculaire. Aucune des biopsies bronchiques réalisées n'avaient été contributives.

Sur les prélèvements contributifs, l'infiltration lymphoplasmocytaire était l'élément constant. De la fibrose avait été retrouvée chez les patients 2, 3, 6 et 7, mais n'avait pas été décrite dans le compte rendu comme d'aspect « storiform ».

Le patient 6 présentait deux granulomes épithélioïdes sans cellule géante sur les prélèvements de la médiastinoscopie, raison pour laquelle il a été traité par un traitement antituberculeux.

Il était intéressant de noter la présence de dépôt anthracosique chez les patients 2, 4 et 5 faisant supposer une exposition au charbon.

La recherche de plasmocytes à IgG4 avait été réalisée dans les biopsies des glandes salivaires accessoires (BGSAs) chez deux patients. Le taux de plasmocyte à IgG4 était $> 15/CFG$ chez le patient 1 mais rare $< 5/CFG$ chez le patient 6. La recherche de plasmocyte n'a pas été réalisée chez les autres patients.

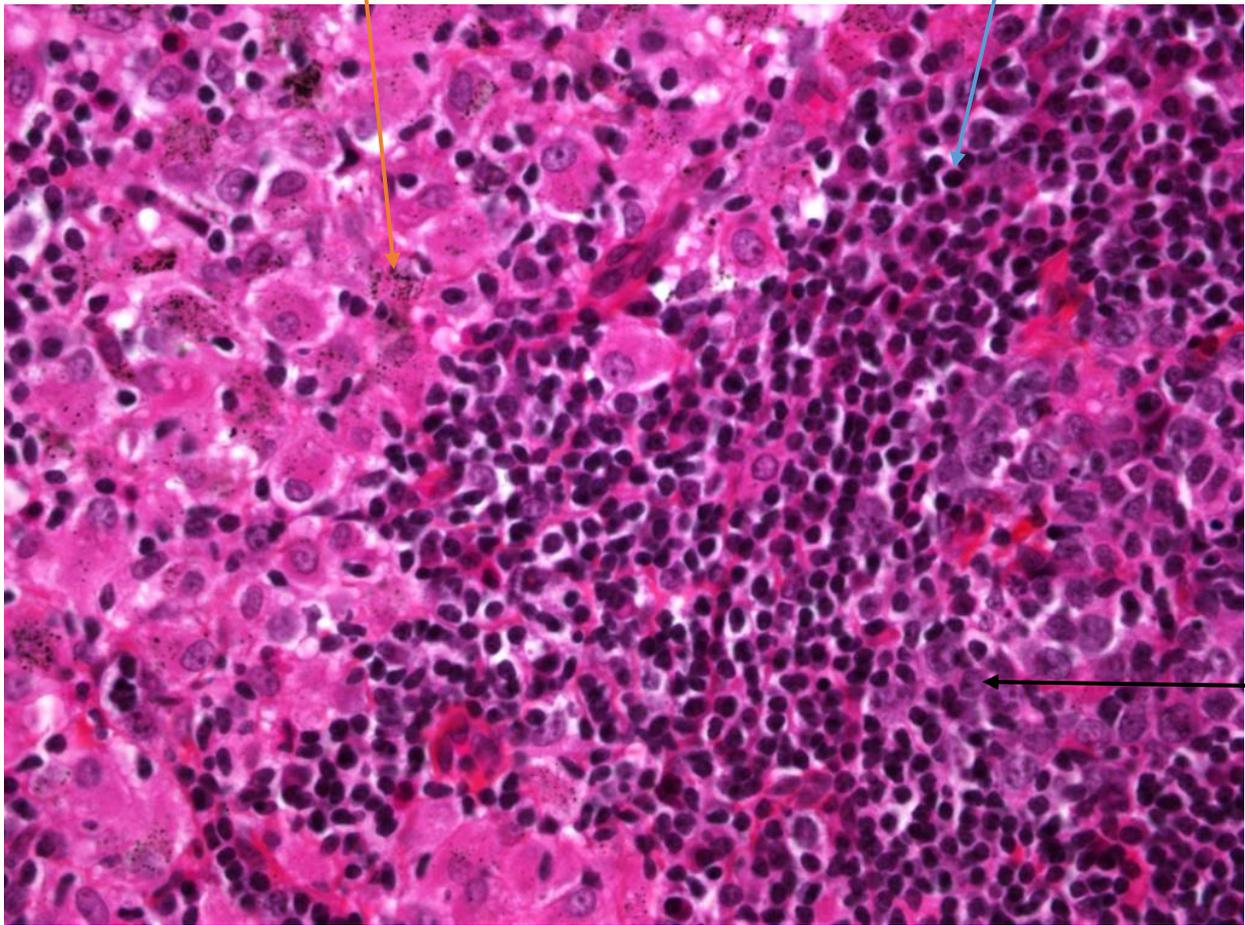
Les résultats des différents prélèvements histologiques sont repris dans le tableau 8.

Tableau 8 : Résultats des différents prélèvements histologiques réalisés.

	Biopsie pulmonaire Chirurgicale	Cytoponction ganglionnaire à l'EBUS	Autres prélèvements
Cas 1.	NC	NC	<u>Biopsie orbitaire :</u> 1. infiltration lymphoplasmocytaire à IgG4 significative <u>Biopsie para vertébrale :</u> 2. fibrose inflammatoire autour des trajets nerveux
Cas 2.	<u>Wedge :</u> 1. infiltration lymphoplasmocytaire, plasmocytes à IgG4 > 40/CFG x 400, 2. fibrose Anthracose	Non contributif : Quelques îlots de petits lymphocytes	<u>Ganglion :</u> Infiltration lymphoplasmocytaire, centre germinatif volumineux
Cas 3.	<u>Biopsie pulmonaire :</u> 1. Infiltrat lymphoplasmocytaire plasmocytes à IgG4 2. Fibrose	NC	NC
Cas 4.	<u>Lobectomie :</u> 1. infiltrat lymphoplasmocytaire plasmocytes IgG4 122/CFG, IgG4/IgG > 40%	NC	<u>Ganglionnaire médiastinale :</u> Anthracose, 1. infiltration lymphoplasmocytaire (IgG4 non fait)
Cas 5.	<u>Biopsie pulmonaire sous scanner :</u> 1. Fibrose pleurale (plaque) chez un patient exposé à l'amiante	1. Infiltration de plasmocytes dispersés à IgG4. Anthracose	<u>Ponction biopsie rénale :</u> Lésions diffuses de néphropathie tubulo-interstitielle 1. infiltration lymphoplasmocytaire IgG4
Cas 6.	NC	Aspect diffusément inflammatoire voire granuleux	<u>Ganglionnaire thoracique</u> 1. Infiltrat lymphoplasmocytaire IgG4/IgG > 40%, IgG4 > 50/ CFG 2. Fibrose
Cas 7.	NC	<u>Sus claviculaire :</u> 1. infiltrat lymphoplasmocytaire IgG4/IgG > 50% 2. fibrose	NC

NC : non connue, CFG : champs fort grossissements x400, EBUS : échoendoscopie bronchique.

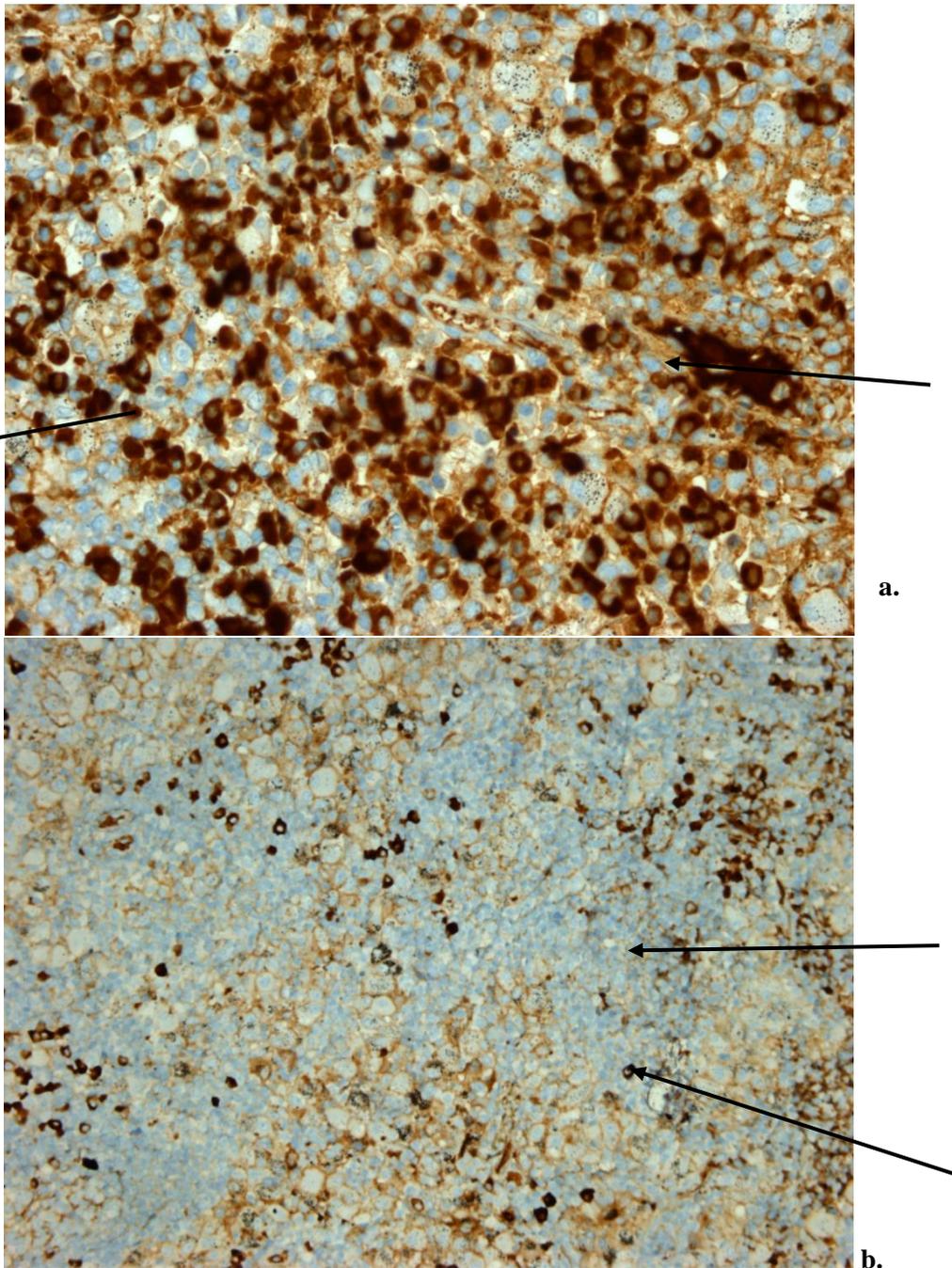
Patient 5.



Histologie d'un ganglion de la loge de barety x400 colorations simples par l'hématoxyline éosine safran (HES). Importante infiltration anthracose, des lymphocytes sont présents, rare plasmocytes visibles.

Flèche noire : Plasmocyte avec un noyau excentré et aspect de couronne en périphérie du cytoplasme. **Flèche bleu :** Lymphocyte, absence de cytoplasme visible. **Flèche orange :** dépôt d'anthracose.

Patient 5.



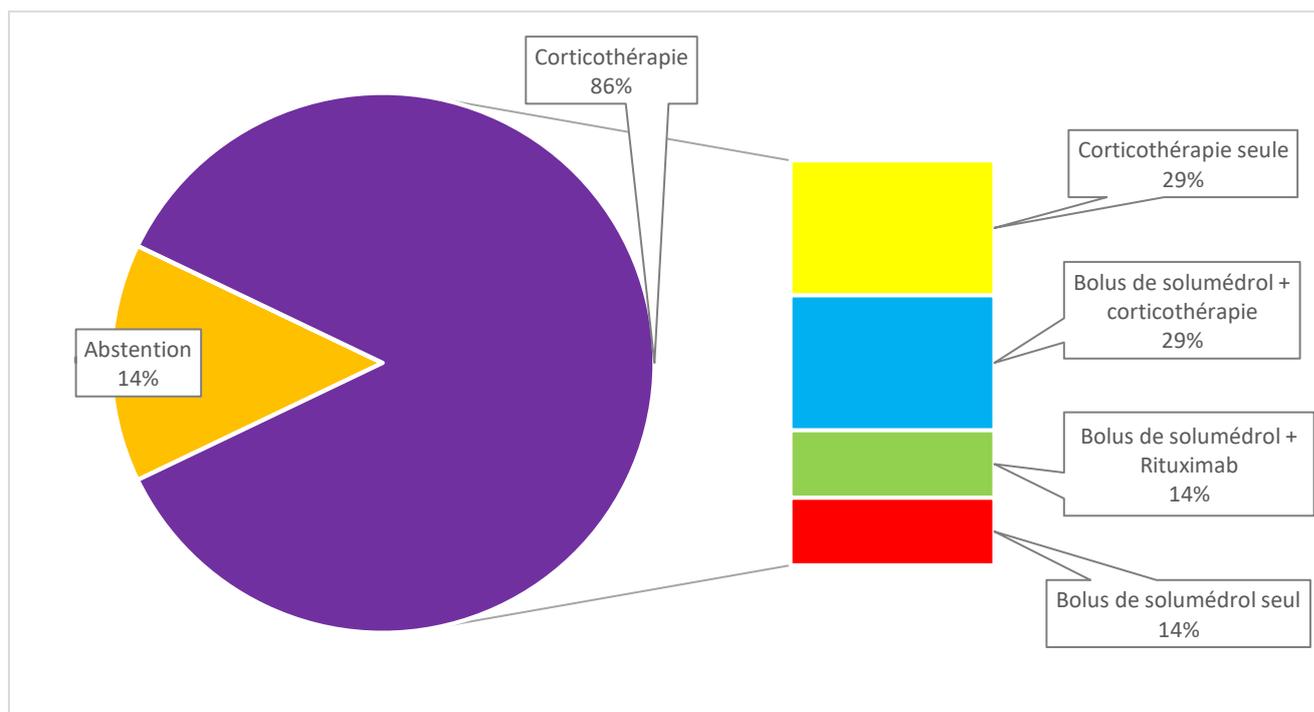
Histologie d'un ganglion de la loge de barety immunohistochimie CD138 ciblant les plasmocytes à IgG4 : a. un foyer de plasmocytes à IgG4 au grossissement x400 et **b.** autre plan et au grossissement x 200 où la présence de plasmocytes est plus rare d'où le caractère dispersé. **Flèche noire** : des plasmocytes à IgG4 fixe.

g. Les traitements :

Le traitement reposait initialement sur une corticothérapie. Trois patients avaient reçu des bolus de Solumedrol : la patiente 1, du fait de son atteinte orbitaire avec risque fonctionnel majeur, le patient 7, du fait d'une atteinte pulmonaire sévère et le patient 5 par son atteinte rénale avec une insuffisance rénale aiguë. Un traitement de maintenance par corticothérapie avait été entrepris chez 5 patients (patient 1, 3, 4, 5 et 6). Seul le patient 7 n'avait eu que des bolus de Solumedrol à cause de son diabète. Les patients 5 et 7 avaient reçu du Rituximab (J1, J15). Le patient 7 en association avec les bolus de Solumedrol en induction puis seul en maintenance et le patient 5 devant une rechute à la dose de 5 mg de corticothérapie. La patiente 1 avait été traitée par du Méthotrexate pour épargne cortisonique devant une prise de poids importante et une rechute à l'arrêt du traitement par corticothérapie. Le patient 2 était le seul à ne pas avoir été traité. Il était asymptomatique, avec absence de répercussion fonctionnelle.

Les différents schémas thérapeutiques sont exposés dans la Figure 5.

Figure 5 : Les différents schémas thérapeutiques lors de la prise en charge initiale



h. Le suivi :

Dans le suivi, les patients 1 et 3 sont décédés. Le patient 2 avait poursuivi sa surveillance simple. Les patients 4 et 6 n'étaient plus sous corticothérapie. La durée de traitement était respectivement de 1 an et de 9 mois. Il n'y avait que le patient 5 qui était toujours sous corticothérapie au long cours. La rechute avait été constatée par l'hyperfixation des adénopathies au TEP FDG et cliniquement par la majoration de la dyspnée.

Concernant l'évolution sur les explorations fonctionnelles respiratoires : on constatait une amélioration chez le patiente 7 à 3 mois du traitement par bolus de corticoïde et Rituximab avec : CVF : +200ml soit -5%, VEMS : +30ml soit +2%, DLCO : + 10% et une amélioration significative chez le patient 3 à un mois d'une corticothérapie systémique avec : CVF : + 310 ml soit + 8% ; VEMS : + 460ml soit + 14%, DLCO stable. Cependant, les explorations fonctionnelles respiratoires étaient stables chez les patients 2, 4 et 5. Concernant le patient 6 : dégradation à 2-3 mois de l'arrêt des corticoïdes puis amélioration à 2 mois secondaire à la perte de poids (-8kg) et à l'instauration d'un traitement antituberculeux.

Discussion :

1. Introduction :

Le diagnostic de la maladie respiratoire associée aux IgG4 est difficile. Le terrain reste le même que les autres atteintes, c'est-à-dire, homme âgé entre 50 et 70 ans. Les études portant sur l'atteinte pulmonaire restent des petites cohortes et sont souvent basées sur la population asiatique. Selon plusieurs études, l'atteinte pulmonaire est associée à une atteinte otorhinolaryngée (ORL).

2. Le terrain de l'atteinte pulmonaire associée aux IgG4:

Il n'a pas été décrit, à notre connaissance, dans la littérature, de terrain particulier dans l'atteinte pulmonaire. Il n'y aurait pas de prédominance ethnique à avoir une atteinte pulmonaire (14).

a. Les expositions :

Nous avons retrouvé une intoxication tabagique chez six patients dont cinq sevrés, il avait été constaté également des expositions professionnelles diverses chez quatre patients dont trois à l'amiante et un patient avait eu une exposition aviaire. Dans deux études anglaises sur la MAG4, une exposition tabagique était présente chez 34% à 37% des patients (22,35). La proportion de tabagique était plus importante à 67% dans une étude japonaise sur l'atteinte respiratoire de la MAG4 (36). Par contre, l'étude de Lu Cao et al. ne retrouvait significativement pas plus d'intoxication tabagique chez les patients avec une atteinte respiratoire, par rapport aux autres atteintes (37). Mais il s'agissait d'une petite cohorte comparant 9 patients avec une atteinte respiratoire versus 8 patients malades sans atteinte pulmonaire. Dans l'étude de Corcoran et al., 22,6% des patients avec une MAG4 avaient été exposés à l'amiante (22). L'exposition tabagique et l'amiante a été retrouvée comme facteur de risque dans la fibrose rétro péritonéale idiopathique et dans la pancréatite auto-immune (38,39). Ainsi, les expositions à l'amiante et au tabac pourraient être un facteur de risque ou un facteur déclenchant de maladie associée aux IgG4 au niveau respiratoire.

b. Les antécédents allergiques:

On retrouvait des antécédents allergiques que chez trois patients, comprenant des polyposes sinusales, des sinusites chroniques et de l'asthme. Dans la littérature, cette proportion s'étend de 17%, 25% jusqu'à 60% des patients atteints de la maladie associée aux IgG4 (8,11–14,16,40,41). Les patients avec une atteinte pulmonaire auraient plus d'antécédents allergiques (20). En effet, l'atteinte pulmonaire est de forme proliférative. Or il y aurait plus d'antécédent allergique sous cette forme (6).

3. Les manifestations cliniques :

Le diagnostic de la MAG4 est fait de façon fortuite dans 62% des cas (8). L'atteinte pulmonaire est souvent asymptomatique ou avec des symptômes non spécifiques, comprenant principalement une toux et une dyspnée. Les douleurs thoraciques sont plus rares. Cependant, les patients de l'étude avaient un délai diagnostique médian court de 1,95 ans mais allait jusqu'à 9 ans entre les premiers symptômes et le diagnostic. Dans la littérature, le délai allait de 2 à 5 ans (27). Ce délai court pourrait s'expliquer par la réactivité liée au besoin d'élimination d'une cause néoplasique pulmonaire chez des patients tabagique avec des condensations pulmonaires associées à des adénopathies hyperfixantes au TEP FDG. Une histologie était ainsi activement recherchée.

On peut retrouver d'autres manifestations pulmonaires de la MAG4, non présentées chez les patients décrits. L'atteinte pleurale a été décrite avec une augmentation des IgG4 pleurales, associées ou non à une fibrose pleurale (41). Une cavité pulmonaire a été recensée chez un cas (43). Une hypertension pulmonaire peut être associée à l'atteinte pulmonaire de la MAG4 (44). La MAG4 peut atteindre les vaisseaux, l'aorte fait d'ailleurs partie d'une des 10 atteintes de la nouvelle classification. Elle peut atteindre la vascularisation pulmonaire à type d'anévrisme ou de sténose de l'artère pulmonaire (45). L'hypertension pulmonaire pourrait être secondaire à une insuffisance respiratoire et la compression extrinsèque de la vascularisation pour les adénopathies médiastinales.

Il a été constaté dans quelques études, un nombre non négligeable de néoplasies et d'anévrisme cérébral chez les patients atteints de MAG4 (40). En effet, on retrouvait chez le patient 4 des antécédents d'anévrismes cérébraux et une maladie de Bowen développée au cours du suivi. Un anévrisme cérébral était retrouvé dans 2% dans l'étude prospective d'Inoue et al. portant sur 235 patients (12). Dans différentes études, il y était retrouvé un antécédent de cancer ou l'apparition d'un cancer au cours du suivi de 6% à 17% (12,19,40) . Le cancer le plus fréquent était le cancer pulmonaire dans l'étude de Yamada et al. (19). En général, les cancers n'apparaissaient pas dans l'organe atteint initialement, sauf le poumon et les cancers pancréatiques à petites cellules neuroendocrine. D'où l'hypothèse, discutée, que la MAG4 serait un syndrome paranéoplasique.

4. Les explorations fonctionnelles respiratoires :

Les explorations de la fonction respiratoire sont très rarement abordées dans la littérature. Des arguments supplémentaires pour l'atteinte respiratoire de la MAG4 sur les EFR pourraient aider au diagnostic, au suivi et pourraient même être un argument supplémentaire de rechute précoce. Lu Cao et al. s'était intéressés à la fonction respiratoire de façon spécifique chez 17 patients d'origine chinoise. Ils ont comparé 9 patients ayant une atteinte pulmonaire par rapport à 8 autres sans l'atteinte pulmonaire associée. Il retrouvait une DLCO/VA (VA = ventilation alvéolaire) significativement plus basse dans l'atteinte pulmonaire à 72% versus 92%. Aucun des patients avec une atteinte extra respiratoire n'avaient de trouble ventilatoire obstructif, et 22% des patients avec une atteinte pulmonaire, présentaient un trouble ventilatoire obstructif alors que l'intoxication tabagique dans les deux groupes n'était pas significativement différente. Les patients de l'étude avaient une DLCO/VA moyenne à 95% contre 72% dans leur étude, ils avaient un VEMS et une CVF plus basse également. Dans notre étude, on retrouvait un trouble ventilatoire obstructif chez quatre patients, dont deux réversibles, mais six patients étaient tabagiques. Il pourrait y avoir un facteur confondant avec le tabac. Cependant, ils n'étaient pas connus comme ayant une bronchopneumopathie chronique oblitérante et cinq patients étaient traités par une corticothérapie inhalée.

Ainsi, un trouble ventilatoire obstructif retrouvé aux EFR, pourrait être un signe de l'atteinte pulmonaire si la MAG4 est suspecté, d'autant plus si le patient présente une MAG4 extra thoracique confirmée. Cette obstruction serait alors l'expression de l'épaississement bronchique en lien avec l'infiltration lymphoplasmocytaire. Les EFR se normaliseraient alors rapidement sous corticothérapie. Or, la plupart des patients avaient une stabilité des EFR après traitements. Des études avec un plus grand nombre de patient sont nécessaires en comparant l'atteinte respiratoire par rapport aux autres atteintes extra respiratoires pour éliminer les facteurs confondants en particulier le tabac et voir l'évolution sous traitement.

5. La classification de l'atteinte pulmonaire associée aux IgG4 de Matsui et al.:

Matsui et al. avaient proposé des critères diagnostics sur l'atteinte pulmonaire remplaçant l'aspect clinique par l'aspect scanographique (46) :

1. Les anomalies scanographiques possibles sont :
 - Des adénopathies médiastinales et/ou hilaires voire une médiastinite fibrosante.
 - Des épaissements des septas et/ou des axes broncho-vasculaires, des septums interlobulaire, du verre dépoli et des réticulations.
 - Un ou plusieurs nodule(s), masse(s) pseudo-tumorale(s) et un ou de(s) épanchement(s) pleural(s).
2. L'élévation de la concentration sérique IgG4 supérieur ou égale à 135mg/dl
3. L'histologie, avec au moins deux items pour l'atteinte pulmonaire : **a** : ≥ 3 items et **b** : 2 items.
 - Infiltration dense de cellule lymphoplasmocytaire
 - IgG4/ IgG $> 40\%$ et/ou > 10 IgG4 /CFG
 - Phlébite, ou des thromboses artérielles
 - Fibrose « storiform ».
4. Présence de(s) lésion(s) extra thoracique(s).
5. Hypocomplémentémie

Ainsi :

- Le diagnostic est **défini** avec les items 1+2+3a ou 1+2+3b+4
- Le diagnostic est **probable** avec les items 1+2+4 ou 1+2+3b+5
- Le diagnostic est **possible** avec les items 1+2+3b

Ils précisait que d'autres manifestations étaient possibles comme des symptômes allergiques tels que l'asthme et la sinusite, l'augmentation sérique des IgG et des IgE sont fréquemment retrouvées. Sur le plan auto immun, il est possible de rencontrer des FAN, une hypocomplémentémie et une augmentation du facteur rhumatoïde (FR). Un syndrome inflammatoire est par contre rarement retrouvé.

Ainsi, le diagnostic était défini si l'on suit les critères chez les patients 2, 3, 4, 5 et 6. Il manquait le taux sérique d'IgG4 pour deux des patients pour compléter le diagnostic défini (1 et 7). Cependant, ce classement peut être discuté puisque élaboré sur une population Japonaise différente de l'étude.

6. Proposition d'un algorithme diagnostic basée sur les données de la littérature:

Ci-dessous, les différents critères scanographique, biologique et histologique sont développés, focalisée sur l'atteinte pulmonaire dans l'objectif de proposer une aide diagnostique à l'atteinte pulmonaire de la MAG4.

a. Sur le plan scanographique :

Dans plusieurs études, les images scanographiques retrouvées sont : des nodules solides et/ou en verres dépolis, des épaissements des axes bronchovasculaires, des épaissements des septas interlobulaires (28,41,47). Les adénopathies médiastino-hilaires sont fréquentes puisque présentent dans 80% des atteintes respiratoires, les condensations étaient moins fréquentes à 56% (36). Il avait été retrouvé chez les 7 patients comme dans l'étude de Fei et al., une prédominance d'adénopathie médiastinohilaire et de nodule solide (20). A noter que l'atteinte paravertébrale comme chez la première patiente, est rarement observée, mais il semblerait qu'elle soit caractéristique de l'atteinte thoracique dans la MAG4 (36). La nouvelle classification va dans ce sens, puisque cette manifestation équivaut à 9,8 points sur les 19 nécessaires. Dans l'étude d'Inoue et al. portant sur 13 cas, ils ont décrit une correspondance historadiologique (47). Les condensations solides correspondaient plutôt à une infiltration lymphoplasmocytaire avec une fibrose. Les phlébites y étaient également plus fréquentes par

rapport aux lésions en verre dépoli où on ne retrouvait alors qu'une infiltration lymphoplasmocytaire.

b. Sur le plan biologique :

α. Le taux sérique IgG4 :

La concentration sérique est augmentée de 70 à 80% des cas dans la MAG4 (12,15,40). Le seuil de significativité du taux d'IgG4 avait été estimé par une équipe japonaise. La spécificité et la sensibilité étaient, respectivement, de 82,6% et de 87,2% (48). Sa spécificité est améliorée, surtout si la concentration sérique est faible, grâce à l'ajout d'un rapport IgG4/IgG supérieur 10% (10). L'élévation est nécessaire pour faire le diagnostic de la MAG4 dans les critères de Matsui et al.. Or, la concentration est plus élevée chez les asiatiques malades par rapport aux autres populations ethniques atteintes de la MAG4. Il peut être normal dans l'atteinte monoviscérale de la MAG4 (10,12,14).

La concentration médiane dans l'étude était de 7,2 g/L [3,1 – 27]. Si l'on compare à d'autres études, les taux retrouvés étaient les mêmes par rapport à d'autres études (19,40,41). Une autre étude de Lin et al. retrouvait un taux plus élevé à 15,22 g/L, mais le nombre d'atteintes monoviscérales était plus faible par rapport aux autres études(14). Par contre, l'étude de Fei et al. retrouvaient que le taux d'IgG4 était significativement plus haut dans l'atteinte pulmonaire par rapport aux autres atteintes (20).

Wallace et al. avaient retrouvé que la concentration était d'autant plus élevée que les patients étaient âgés, qu'il existait une hypocomplémentémie, avec un score activité de la maladie, un nombre d'organe, une concentration d'éosinophile et des IgE élevés (18).

L'augmentation du taux d'IgG4 est constatée dans d'autre situation pathologique, comme la dermatite atopique, les maladies parasitaires (le patient 4 avait une maladie parasitaire avec la découverte d'une *tænia saginata*) et la pemphigoïde bulleuse entre autre (3).

Cependant, la concentration sérique d'IgG4 peut être augmentée de 4 à 22% dans la population générale (10).

β. Le bilan-auto-immun :

Il peut exister une dysimmunité mais sans spécificité avec l'augmentation des FAN, et un facteur rhumatoïde augmenté chez 40 à 60% des patients ayant une atteinte respiratoire (12,16,29,36,40). On retrouvait une augmentation des FAN qu'à 1/80 chez deux patients et également des ANCA, mais sans spécificités. Le FR était négatif chez les patients 2, 5, 6 et 7, et inconnus chez les autres.

γ. Le complément :

L'étude de Yamada et al. constataient de façon plus significative, un effondrement du complément 3 (C3) dans les atteintes rénales, avec un Odd Ratio de 2,60 et pulmonaires avec un Odd Ratio à 1,84 par rapport aux autres atteintes, et aurait par ailleurs une corrélation inversement proportionnelle au taux IgG4 (19). Une hypocomplémentémie dans l'atteinte rénale a été retrouvée dans plusieurs autres études contrairement à l'atteinte pulmonaire (16,18). Le patient 5 avec son atteinte rénale allait dans ce sens. Le complément était consommé avec son atteinte rénale. Le dosage n'avait été effectué que chez un seul autre patient et était revenu normal.

δ. Le bilan allergique :

L'hypereosinophilie ainsi qu'une infiltration d'éosinophile peut être retrouvée (13,36,40,41), de même qu'une augmentation des IgE (12, 15,18). D'après la nouvelle classification provisoire, une éosinophilie augmentée de façon significative > 3000 /mm³ doit faire rechercher un autre diagnostic. Dans l'étude, l'hypereosinophilie était modérée avec une médiane à 750/mm³ [500 - 1390]. La concentration sérique IgE serait plus élevée dans l'atteinte respiratoire (37). Dans l'étude, la concentration sérique médiane d'IgE était de 1223 ku/l [238 – 4960]. Et, en effet, elle était plus importante par rapport à d'autres études ne ciblant pas l'appareil respiratoire (19).

ε. Autres paramètres biologiques :

Les autres paramètres pouvant être retrouvés sans spécificité d'organe, sont une hypergammopathie polyclonale (16), retrouvé chez trois des patients de l'étude. L'augmentation de la CRP était significativement plus élevée par rapport aux atteinte extrathoracique dans l'étude de Fei et al.(20). A noter que le récepteur de l'interleukine 2 (IL2 R) est proposé comme un nouveau marqueur biologique, il serait augmenté dans la MAG4 tout particulièrement dans l'atteinte respiratoire. (36).

c. Le lavage bronchoalvéolaire :

Faute d'étude et aussi à cause de la difficulté de reproductibilité, le lavage bronchoalvéolaire (LBA) n'entre pas dans les critères. Il serait à prédominance lymphocytaire avec un CD4/CD8 non spécifique (36).

d. Sur le plan histologique :

Le diagnostic histologique est primordial. Or, le diagnostic sur le tissu pulmonaire est difficile à cause de la qualité et de la quantité nécessaire pour faire le diagnostic.

α. Les moyens de prélèvements du tissu pulmonaire:

Les biopsies transbronchiques retrouvent que dans de rare cas, de la fibrose ou des phlébites oblitérantes par contre, l'infiltration lymphoplasmocytaire, était retrouvée chez 47% des 20 patients de l'étude de Kyoto Otani et al. (49). Dans l'étude, les biopsies transbronchiques réalisées chez les patients n'étaient pas contributives.

Le recours à un prélèvement chirurgical pulmonaire était fréquent en l'absence de diagnostic devant la suspicion d'une origine néoplasique (28,41). Sur les prélèvements chirurgicaux pulmonaires, il avait été trouvé significativement, plus de plasmocyte à IgG4 et IgG par rapport aux biopsies transthoraciques mais il n'y avait pas de différence significative concernant le rapport IgG4/IgG (11).

β. Les particularités histologiques de l'atteinte respiratoire :

L'atteinte pulmonaire possède des particularités histologiques : l'atteinte fibrosante dite « storiform » et les phlébites oblitérantes sont moins présentes. Des petits agrégats de neutrophile peuvent être présents dans l'espace alvéolaire (10,11,24). La fibrose peut ne pas être présente, surtout dans les lésions non solides en verre dépoli. L'obstruction des artères peut être vue dans les lésions solides (24). La distribution de la maladie semble plutôt lymphatique contrairement à l'atteinte pancréatique (40).

Le diagnostic histologique de l'atteinte ganglionnaire est également ardu. On retrouve aussi rarement de la fibrose ainsi que des phlébites oblitérantes (24). Six des patients avaient des adénopathies médiastinohilaire, mais uniquement le patient 6 avait une médiastinite fibrosante. Les prélèvements histologiques, fréquemment réalisés dans l'étude par cytoponction ganglionnaire transbronchique, n'était pas contributif et l'obtention d'une preuve histologique a nécessité la réalisation d'une biopsie ganglionnaire chirurgicale chez 2 patients.

γ. Les critères histologiques de Deshpande et al. :

D'où l'intérêt de critères histologiques adaptés aux caractéristiques de l'organe atteint. Deshpande et al. ont décrit différents degrés de probabilités histologiques de la MAG4. Ils ont proposé une valeur diagnostique seuil du nombre de plasmocytes à IgG4 tissulaire par champ à fort grossissement (CFG). Ce seuil varie selon l'organe prélevé, le nombre de critère histologique obtenu, du moyen chirurgical ou non d'obtention du prélèvement (Figure 5).

Ainsi, il y a une **forte probabilité histologique** de l'atteinte respiratoire associée aux IgG4, s'il y a au moins deux critères histologiques parmi : 1) l'infiltration lymphoplasmocytaire, 2) la fibrose et 3) la phlébite oblitérante sur un prélèvement d'origine chirurgicale au niveau pulmonaire et/ ou d'origine pleurale avec un nombre de plasmocyte à IgG4 > 50 /CFG. Si l'on extrapole aux patients de l'étude, le diagnostic histologique était fortement probable pour les patients 2, 3 et 6. Aucun des patients avaient les trois critères histologiques. Les données étaient manquantes sur le nombre de plasmocytes à IgG et IgG4 chez certains patients. Le dosage d'IgG n'est pas toujours réalisé lorsque l'infiltration plasmocytaire à IgG4 paraît majeure à l'immunohistochimie, le rapport semblant être supérieur à 40%.

Le diagnostic histologique est **probable** lorsqu'un seul critère histologique est retrouvé. Cela n'exclut pas la maladie, le diagnostic étant alors confirmé si la concentration sérique d'IgG4 > 1,35 g/l et/ou l'atteinte d'un autre organe a été prouvée histologiquement ou radiologiquement. Les diagnostics chez les patients 4 et 5 étaient confirmés par l'aspect probable histologiquement associés à un taux sérique IgG4 compatible et par la confirmation d'une atteinte rénale chez le patient 5.

Ils ont proposé des critères diagnostics pour le cas particulier d'organe supposé atteint mais **sans critère diagnostic histologique** avec l'association de tous les critères suivants : l'élévation des IgG4 plasmocytaires ainsi que le rapport IgG4/ IgG, élévation de la concentration sérique d'IgG4, sensibilité aux corticoïdes et un autre organe avec une atteinte confirmée. Ces critères pourraient correspondre aux patients 1 et 7 mais il n'y a pas eu de prélèvement d'origine pulmonaire. Cependant, une histologie non contributive pour le diagnostic n'exclurait pas forcément le diagnostic.

L'intérêt du rapport IgG4/IgG supérieur à 40% reste la valeur de référence quel que soit l'organe touché. Le rapport est d'autant plus intéressant que le nombre IgG4 / CFG est faible, attention cependant à ce que le nombre de plasmocyte à IgG4 soit tout de même significatif. En effet, par exemple, s'il y a un plasmocyte à IgG4 par champs et deux plasmocytes à IgG, le rapport sera à 50%. Pour autant, on ne pourra pas parler de maladie associée aux IgG4 (24).

δ. L'apport de la biopsie des glandes salivaires accessoires :

L'aide des biopsies salivaires accessoires (BGSA) dans le diagnostic des maladies associées aux IgG4 a été présentée par Moriyama et al. lors du symposium de la MAG4 en 2017 (50). Il avait retrouvé une sensibilité de 55,6% et une spécificité de 100%. La BGSA seule ne suffit pas, les données cliniques, la concentration sérique d'IgG4 et le nombre d'organes, aident au diagnostic. Le nombre d'organes atteints et la concentration d'IgG4 était significativement plus élevée si les biopsies étaient positives. Quatre patients avaient une atteinte tête/cou. Ainsi, la réalisation de BGSA pourrait être intéressante dans l'atteinte pulmonaire comme aide au diagnostic, même si la sensibilité est faible.

e. La nouvelle classification extrapolée aux patients de l'étude :

Cependant, si l'on prend en considération la nouvelle classification provisoire validée par l'ACR et l'EULAR, l'atteinte pulmonaire part avec un handicap puisqu'elle ne fait pas partie des 10 organes. Le tableau 9 extrapole la classification aux patients présentés dans l'étude.

- **1ère étape.** L'atteinte d'au moins un organe parmi les 10 organes les fréquemment atteints ou de présentation clinique typique. Pour rappel, cela comprend l'atteinte pancréatique, rénale, orbitaire, des glandes salivaires principales, des glandes lacrymales, du rétropéritoineum, thyroïdienne, de la pachyméninge, des voies biliaires et de l'aorte. L'atteinte de ces 10 organes n'avait pas été recherchée de façon systématique. Le patient 2 avait une xérostomie, donc une atteinte possible des glandes salivaires. Et les patients 1, 2, 3, 4 et 5 avaient des symptômes à type de xérophtalmie, donc on peut imaginer qu'ils avaient une atteinte des glandes lacrymales. Les patients 6 et 7 n'avaient aucune atteinte évidente d'un des organes cibles.
- **2^e étape.** Le diagnostic de maladie associée aux IgG4 chez ces patients avait été retenu devant l'absence de diagnostic différentiel. Tous les patients traités ont répondu aux traitements, en particulier par la diminution des lésions au scanner et/ou disparition de la fixation au TEP FDG.
- **3^e étape.** Elle consiste en des manifestations compatibles avec la maladie. La dernière étape confirmait le diagnostic chez les cinq premiers patients. Les patients 6 et 7 avaient eu une corticothérapie avant la prise en charge dans les centres où ont été recueillies les données.

Tableau 9 : Nouvelle classification de la maladie associée aux IgG4 utilisé pour les patients.

	1 ^{er} / Organe/10	2 ^e /critères exclusions	3 ^e /critères inclusions
Cas 1.	<ul style="list-style-type: none"> • Orbitaire • Glande salivaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun 	34
Cas 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun • Glande salivaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun 	29,1
Cas 3.	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun • Glande salivaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun 	30
Cas 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun • Glandes salivaire et lacrymal 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun 	23,6
Cs 5.	<ul style="list-style-type: none"> • Rein • Pancréas • Glande lacrymale avec dacryoadénite 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun 	34,3
Cas 6.	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun 	<ul style="list-style-type: none"> • Présence de rare granulome 	17,1
Cas 7.	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun 	17

Ainsi, si l'on prend la nouvelle classification en considération, le diagnostic est retenu de façon certaine pour les patients 1 et 5 devant une atteinte multiviscérale prouvée. Si l'on reste clinique, les patients 2, 3 et 4 remplissaient également les critères par l'atteinte tête/ cou associée. Pour les deux derniers patients, le diagnostic serait plus incertain. Les diagnostics différentiels avaient été éliminés. Ces deux patients avaient fait l'objet d'une discussion multidisciplinaire dans un centre de référence et le diagnostic retenu était une MAG4. Ceci pose donc la question de la pertinence de cette nouvelle classification pour évaluer les patients suspects d'une MAG4 avec atteinte pulmonaire et plus particulièrement ceux chez qui cette atteinte est isolée. En effet, pour cette dernière catégorie de patients, cette nouvelle classification ne permettrait pas de poser le diagnostic et remettrait donc en cause l'existence de ces formes isolées qui représente pourtant jusqu'à 46% des MAG4 avec atteinte pulmonaire décrites dans la littérature (12,36).

f. La proposition d’algorithme diagnostique de l’atteinte pulmonaire de la maladie associée aux IgG4:

Ainsi, avec toutes les données présentées dans la littérature, on peut proposer un algorithme diagnostique lors de suspicion de MAG4 avec atteinte pulmonaire. Tout d’abord, les diagnostics différentiels doivent être éliminés. Ensuite, dès la suspicion d’atteinte de la maladie associée aux IgG4, un bilan d’extension à la recherche d’une atteinte d’au moins un des 10 organes de la nouvelle classification validée par l’ACR et l’EULAR doit être réalisé (Figure 6). Cependant, l’absence d’atteinte d’un de ces organes ne doit pas exclure le diagnostic.

Figure 6. Recherche d’un diagnostic différentiel et bilan d’extension à la recherche de l’atteinte d’un des 10 organes de la nouvelle classification de Stone.

1. Examen Clinique

Diagnostic Positif	Diagnostic Différentiel
<ul style="list-style-type: none">• Hypertrophie des glandes salivaires principales• Hypertrophie des glandes lacrymales• Goitre thyroïdien fixé aux plans profonds• Ictère nu• Diabète	<ul style="list-style-type: none">• Fièvre• Splénomégalie

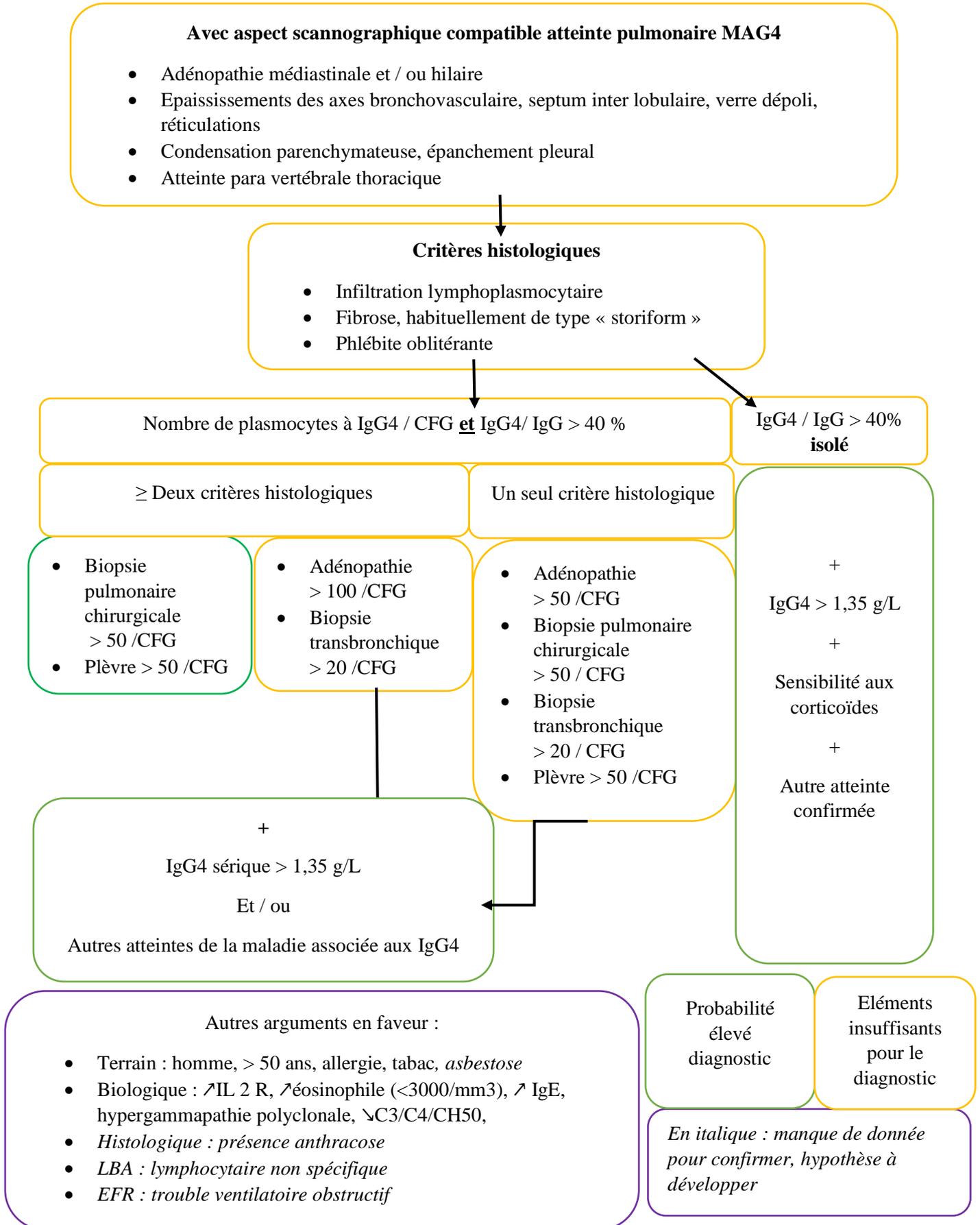
2. Examen Paraclinique

Biologique	Imagerie
<p>1. Première intention</p> <p><u>NFS/ plaquette</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence de leucopénie et de thrombopénie • Eosinophilie < 3000/mm³ <p><u>Fonction rénale</u> : Créatininémie et clairance (répercussion : insuffisance rénale)</p> <p><u>BU</u> : hématurie, protéinurie</p> <p><u>Bilan hépatique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lipase augmenté mais < 3N dans l'atteinte pancréatique. • ASAT/ALAT/gGT/PAL avec une cholestase <p><u>Bilan thyroïdien</u> : normal</p> <p><u>Bilan auto-immun</u> : normal</p> <p><u>Biopsie des glandes salivaires</u> : diagnostic positif et différentiel</p>	<p>1. Première intention</p> <p><u>Scanner CTAP</u> meilleur examen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thyroïde : fixé aux plans profonds, compressif • Hypertrophie des glandes salivaires • Pancréas « saucisse » parfois avec un anneau périphérique hypodense • Dilatation des voies biliaires secondaire à une compression extrinsèque et/ ou intrinsèque • Lésions pseudo tumoral du rein avec des hypodensités corticales multiples • Aortite thoracoabdominale et artérite iliaque • Fibrose rétro péritonéale <p style="text-align: center;">+</p> <p><u>TEP FDG</u></p>
<p>2. Deuxième intention</p> <p><u>Ponction lombaire</u> à la recherche d'une pachyméningite</p> <p>Echographie cardiaque à la recherche d'une HTP</p>	<p>2. Deuxième intention</p> <p><u>IRM cérébrale/ moelle</u> : pachyméningite</p> <p><u>IRM orbitaire</u> : orbitopathie et/ou l'hypertrophie des glandes lacrymales</p>

NFS : numération formule sanguine, BU : bandelette urinaire, N : normal, ASAT : Aspartate Transaminase, ALAT : Alanine AminoTransferase, gGT : gammaGlutamine Transferase, PAL : Phosphatase Alcaline, CTAP : scanner cervicothoracoabdominopelvien. IRM : imagerie par résonance magnétique.

Ensuite, on recherchera des manifestations compatibles avec l'atteinte pulmonaire schématisées par la Figure 6.

Figure 6. Proposition d'algorithme diagnostique l'atteinte pulmonaire de la maladie associée aux IgG4.



7. Traitement :

a. La corticothérapie :

Comme les autres atteintes de la MAG4, le traitement de l'atteinte pulmonaire repose, en première intention, sur la corticothérapie au long court. Il serait nécessaire dans l'atteinte pulmonaire une décroissance plus progressive par rapport aux autres atteintes car elle serait plus à risque de rechute (13). Les patients 4 et 6 avaient eu une rémission complète après une corticothérapie. Les autres patients sont toujours sous traitement à l'exception des patients 1,2 et 3. Le patient 2 n'avait pas eu de traitement et les patients 1 et 3 sont décédés. Le patient 5 avait nécessité l'introduction d'un traitement par Rituximab après 10 mois d'une monothérapie, la rechute était objectivée par l'hyperfixation des adénopathies médiastinales à la rechute. Cliniquement, la rechute était marquée par une majoration de la dyspnée. La patiente 1 avait eu du Méthotrexate après 22 mois de monothérapie.

Le bolus de Solumédrol est supposé efficace malgré le manque d'étude. Le patient 7 avait eu des bolus de Solumédrol en réanimation avant sa prise en charge dans le service qui s'était révélé efficace sur le plan clinico-radiologique. Les patients 1 et 5 avaient eu une excellente réponse, mais une dose de corticoïde était poursuivie après les bolus.

b. Le Rituximab et les DMARDs:

Le Rituximab, anti CD20, est le traitement avec lequel on a le plus de recul. Il est considéré comme un traitement efficace (16,17). En effet, deux patients ont reçu du Rituximab et venaient de deux centres différents. Aucun effet indésirable n'a été constaté. L'étude de Yunyun et al. de 2018 avaient évalué le traitement de la MAG4, notamment par le Mycophénolate Mophétyl (MMF) (51). Ils avaient constaté moins de rechutes sous MMF notamment pour l'atteinte pulmonaire, et plus de rémission.

c. Les traitements de seconde intention :

Des traitements de secondes intentions sont en cours d'évaluation. Une étude de Khosroshahi a retrouvé que le Bortézomib était efficace dans l'atteinte pulmonaire (33). D'autres traitements sont en cours d'étude, l'Abatacept un anti CTLA4-Ig et l'Elotuzumab un anti-SLAMF7 utilisé actuellement dans le myélome multiple.

d. Les rechutes :

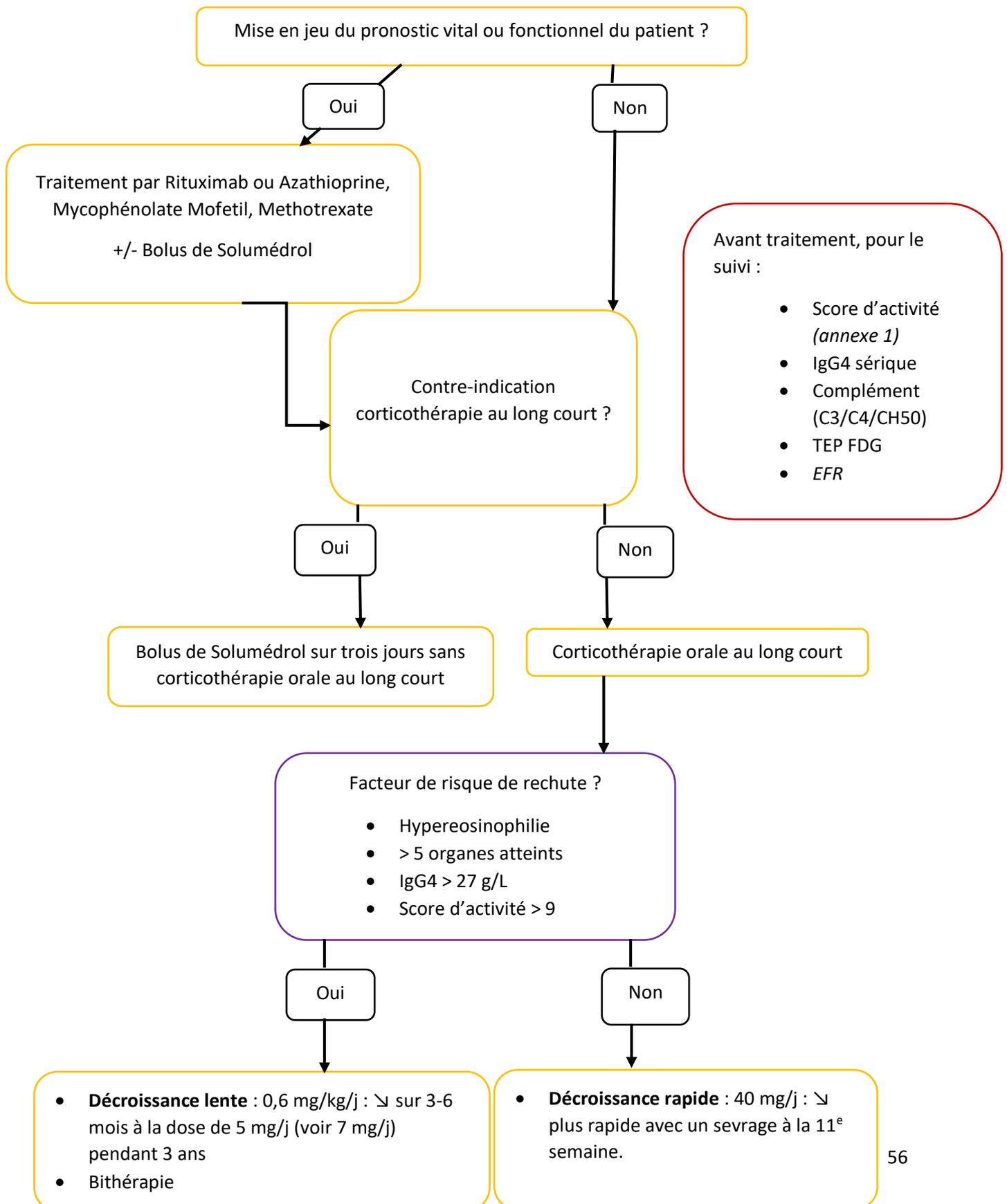
La MAG4 est sensible aux corticoïdes. Cependant, même si, à l'induction, une rémission est fréquemment constatée, les rechutes ne sont pas rares. Les facteurs de risque de rechute sont les atteintes pulmonaire et des glandes lacrymales (par rapport aux autres organes s'ils sont traités par corticothérapie seule) (13), le traitement par une corticothérapie en monothérapie, l'hyperéosinophilie avec un Odd Ratio (OR) à 2,4 (31,52), être un homme avec un Hazard Ratio (HR) à 3,14 (6), constater une atteinte multiviscérale (> 5 organes), une concentration d'IgG4 de base > 27 g/L avec un OR à 5,3 (31,52), un score d'activité IgG4 RD RI > 9 augmenterait le risque de rechute de 3,68 (30,31). Le risque de rechute serait diminué par l'utilisation du Rituximab en maintenance avec une HR à 0,18 (30), par la bithérapie avec un DMARDs permettraient une diminution du risque, sans effet secondaire supérieur, une corticothérapie pour une durée supérieure à un an (13). Dans ce cas l'atteinte localisée était de meilleur pronostic (17). Le sexe féminin serait de meilleur pronostic grâce aux œstrogènes qui protégeraient contre la fibrose (9).

e. Le Suivi de la maladie associée aux IgG4:

Il est nécessaire de suivre ces patients pendant une longue durée devant des rechutes qui peuvent survenir dans les 5 à 10 ans (13). Le suivi et la réponse au traitement est aidé par la mesure de l'activité de la maladie associée aux IgG4 décrite par Carruthers et al. en 2012. Cet outil est utilisé dans plusieurs études (15,17,18,53). Il s'agit d'une description subjective de l'activité de la maladie, il n'y a que la mesure du taux sérique IgG4 comme critère objectif qui est d'ailleurs absent dans la version revisitée (Annexe1). Le taux d'IgG4 peut ne pas revenir à la normal. Dans l'étude de Lin et al, après 3 mois de traitement, on retrouvait une normalisation que chez 45,7% des patient et une diminution de plus de 50% dans 37% (14). L'hypocomplémentémie serait une marque d'activité de la maladie et aiderait au suivi (29,40). Tout comme la concentration IgG4, tout dépend si elle était altérée au début de la prise en charge. Le TEP FDG semble avoir une bonne corrélation clinico-biologique au traitement et peut détecter précocement par le TEP FDG. Mais, il ne s'agit d'un examen irradiant et coûteux.

f. Proposition d'algorithme thérapeutique de la MAG4 dans l'atteinte pulmonaire basée sur les données de la littérature (Figure 7):

Figure 7. Proposition d'algorithme thérapeutique de la maladie associée aux IgG4.



8. Les points forts et les faiblesses de l'étude :

Les points forts de l'étude étaient, d'une part que les patients présentés étaient d'origine ethnique diverse mais principalement caucasien, et, d'autre part, le caractère multicentrique du recueil sur deux établissements. Les terrains tels que les expositions professionnelles et/ou domestiques ainsi que le tabac et les explorations fonctionnelles respiratoires étaient détaillés, contrairement à la plupart des études. Les points faibles restaient le nombre de patients, les informations manquantes avec la difficulté de retrouver tous les critères diagnostics et, bien sûr, le caractère rétrospectif.

Conclusion :

L'atteinte pulmonaire de la maladie associée aux IgG4 est rare et de diagnostic fortuit, souvent découvert dans un contexte de suspicion de néoplasie pulmonaire. L'appareil respiratoire a la particularité d'être directement exposé à l'environnement et les expositions comme le tabac, l'amiante et/ou le charbon pourraient représenter un facteur de risque ou de genèse de la maladie. La particularité de l'atteinte pulmonaire, est qu'elle est peu symptomatique et présente, un aspect scanographique non spécifique qui fait d'abord éliminer une origine néoplasique. Les prélèvements par voie chirurgicale sont ainsi souvent nécessaires pour affirmer le diagnostic. Par ailleurs, la fonction respiratoire peut être évaluée facilement de manière non invasive par la réalisation d'exploration fonctionnelle et révèle dans plus de la moitié des cas un trouble ventilatoire obstructif qui pourrait être l'expression de l'épaississement bronchique en rapport avec la maladie. Il pourrait être intéressant de voir l'évolution des EFR sous traitement.

Plusieurs classifications étaient antérieurement utilisées pour le diagnostic de la MAG4 mais, une nouvelle classification provisoire validée par l'ACR et l'EULAR, sera probablement de plus en plus utilisée. Selon cette classification, l'atteinte pulmonaire sera plus difficilement prouvée, car elle ne fait pas partie des 10 organes dont l'atteinte est typique dans la MAG4. En particulier, le diagnostic ne pourrait plus être posé en cas d'atteinte pulmonaire jugée isolée. Dans ce cas précis, la réalisation systématique d'une BGSA au cours du bilan initial pourrait ainsi être utile pour poser le diagnostic en détectant une atteinte extra-respiratoire typique mais asymptomatique. D'autres études sont donc nécessaires pour préciser et valider l'algorithme diagnostique dans le cadre de cette nouvelle classification de l'ACR/EULAR.

Annexe :

Annexe 1 : Score d'activité de la maladie associée aux IgG4 développé par Carruthers et al. en 2012. La version revisitée ne comprend pas le taux sérique d'IgG4 (53).

IgG4-RD responder index

Date form completed: (e.g., 7 / July / 2050)

Case number: _____

Scoring rules
 Scoring refers to manifestations of disease activity present in the last 28 days

Scoring: 0 Normal or resolved
 1 Improved
 2 Persistent (unchanged from previous visit; still active)
 3 New / recurrence
 4 Worsened despite treatment

Definitions
 Organ/site score: the overall level of IgG4-RD activity within a specific organ system
 Symptomatic: is the disease manifestation in a particular organ system symptomatic? (Y = yes; N = no)
 Urgent disease: disease that requires treatment immediately to prevent serious organ dysfunction (Y = yes; N = no)
 (presence of **urgent disease** within an organ leads to **doubling** of that organ system score)
 Damage: organ dysfunction that has occurred as a result of IgG4-RD and is considered permanent (Y = yes; N = no)

Organ/site	Activity			Damage Present (Yes/No)
	Organ/site score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	
Pachymeninges				
Pituitary gland				
Orbits and lacrimal glands				
Salivary glands				
Thyroid				
Lymph nodes				
Lungs				
Aorta and large blood vessels				
Retroperitoneum, mediastinum, and mesentery				
Pancreas				
Bile duct and liver				
Kidney				
Skin				
Other sclerosis/mass formation				

Descriptor	Level mg/dl	Score
Serum IgG4 concentration		

Steroid dose at the time of assessment (prednisone equivalent):
 _____ mg/day
 Cumulative steroid dose in the past 28 days:
 _____ mg prednisone equivalent

Total activity score

Organ/sites (x2 if urgent) + serum IgG4 score: _____

Total number of urgent organs: _____

Total number of damaged organs: _____

Bibliographie:

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis.* juill 1961;6:688-98.
2. 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.* juill 1995;40(7):1561-8.
3. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Sclerosing Pancreatitis. *New England Journal of Medicine.* 8 mars 2001;344(10):732-8.
4. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 1 oct 2003;38(10):982-4.
5. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *New England Journal of Medicine.* 9 févr 2012;366(6):539-51.
6. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *The Lancet Rheumatology.* 1 sept 2019;1(1):e55-65.
7. Trampert DC, Hubers LM, van de Graaf SFJ, Beuers U. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 1 avr 2018;1864(4, Part B):1401-9.
8. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmunity Reviews.* 1 déc 2014;13(12):1203-10.
9. Wang L, Zhang P, Zhang X, Lin W, Tang H, Li J, et al. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients. *Rheumatology (Oxford).* 1 mai 2019;58(5):820-30.
10. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *The Lancet.* 11 avr 2015;385(9976):1460-71.
11. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-Related Disease: A Cross-sectional Study of 114 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology.* déc 2010;34(12):1812.
12. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* avr 2015;94(15):e680.
13. Wang L, Zhang P, Wang M, Feng R, Lai Y, Peng L, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2018 [cité 14 mai 2019];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5894179/>

14. Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)*. nov 2015;54(11):1982-90.
15. Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(2):135-45.
16. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-Related Systemic Disease: Features and Treatment Response in a French Cohort: Results of a Multicenter Registry. *Medicine*. janv 2012;91(1):49.
17. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, López C, DeTorres I, Solans-Laqué R, et al. IgG4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry. *Medicine (Baltimore)*. août 2015;94(32):e1275.
18. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-Related Disease: Baseline clinical and laboratory features in 125 patients with biopsy-proven disease. *Arthritis Rheumatol*. sept 2015;67(9):2466-75.
19. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, 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*. 1 déc 2017;19(1):262.
20. Fei Y, Shi J, Lin W, Chen Y, Feng R, Wu Q, et al. Intrathoracic Involvements of Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Disease. *Medicine*. 1 déc 2015;94:e2150.
21. Ryu JH, Yi ES. Immunoglobulin G4-Related Disease and the Lung. *Clinics in Chest Medicine*. 1 sept 2016;37(3):569-78.
22. Corcoran JP, Culver EL, Anstey RM, Talwar A, Manganis CD, Cargill TN, et al. Thoracic involvement in IgG4-related disease in a UK-based patient cohort. *Respiratory Medicine*. 1 nov 2017;132:117-21.
23. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. févr 2012;22(1):21-30.
24. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology*. sept 2012;25(9):1181-92.
25. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):406-12.
26. ACR and EULAR draft classification criteria for IgG4-related disease | MDedge Rheumatology [Internet]. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.mdedge.com/rheumatology/article/178958/lupus-connective-tissue-diseases/acr-and-eular-draft-classification>

27. The Clinicopathologic Spectrum of IgG4-Related Disease [Internet]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6060965/>
28. Immunoglobulin G4-related lung disease: Clinicoradiological and pathological features - Matsui - 2013 - Respirology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/resp.12016>
29. Hermet M, Kémény J-L, Guettrot-Imbert G, Delèvaux I, Aumaître O, André M. Maladie fibrosclérosante à IgG4. *La Presse Médicale*. 1 juill 2012;41(7):682-94.
30. Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0183844.
31. Peng Y, Li JQ, Zhang PP, Zhang X, Peng LY, Chen H, et al. Clinical outcomes and predictive relapse factors of IgG4-related disease following treatment: a long-term cohort study. *J Intern Med*. 23 mai 2019;
32. Grados A, Ebbo M, Jean E, Bernit E, Harlé J-R, Schleinitz N. Traitement de la maladie associée aux IgG4 en 2014 : mise au point et revue de la littérature. </data/revues/02488663/v36i6/S024886631401073X/> [Internet]. 21 mai 2015 [cité 22 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/978263>
33. Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. janv 2011;23(1):67-71.
34. IgG4-related diffuse perineural disease | Neurology [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://n.neurology.org/content/83/20/1877.short>
35. Poo SX, Tham CSW, Smith C, Lee J, Cairns T, Galliford J, et al. IgG4-related disease in a multi-ethnic community: clinical characteristics and association with malignancy. *QJM* [Internet]. [cité 31 août 2019]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/qjmed/advance-article/doi/10.1093/qjmed/hcz149/5521407>
36. Matsui S. IgG4-related respiratory disease. *Modern Rheumatology*. 4 mars 2019;29(2):251-6.
37. Cao L, Chen Y-B, Zhao D-H, Shi W-F, Meng S, Xie L-X. Pulmonary function tests findings and their diagnostic value in patients with IgG4-related disease. *J Thorac Dis*. mars 2017;9(3):547-54.
38. Goldoni M, Bonini S, Urban ML, Palmisano A, De Palma G, Galletti E, et al. Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a case-control study. *Ann Intern Med*. 5 août 2014;161(3):181-8.
39. Maire F, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Lévy P, Hentic O, et al. Does tobacco influence the natural history of autoimmune pancreatitis? *Pancreatology*. août 2014;14(4):284-8.
40. Ebbo M, Grados A, Daniel L, Vély F, Harlé J-R, Pavic M, et al. Maladie systémique associée aux IgG4 : une pathologie émergente ? Mise au point et revue de la littérature.

/data/revues/02488663/v33i1/S0248866311006916/ [Internet]. 27 déc 2011 [cité 22 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/681617>

41. Zen Y, Inoue D, Kitao A, Onodera M, Abo H, Miyayama S, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. déc 2009;33(12):1886-93.
42. Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Orozco-Gálvez O, Vilardell-Tarrés M. IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev*. févr 2017;16(2):168-72.
43. Cavitating Lung Disease: A Novel Presentation of IgG4-Related Disease [Internet]. *American Journal of Case Reports*. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.amjcaserep.com/download/index/idArt/894015>
44. Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, Kuwana M. IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on long-term epoprostenol treatment. *European Respiratory Journal*. 1 mai 2014;43(5):1516-9.
45. Zhou Y, Shao L, Ruan W, Jin J, Xu H, Ying K, et al. Pulmonary vascular involvement of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 8 févr 2019 [cité 11 mai 2019];98(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380675/>
46. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig*. mars 2016;54(2):130-2.
47. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related Lung Disease: CT Findings with Pathologic Correlations. *Radiology*. 1 avr 2009;251(1):260-70.
48. Hao M, Liu M, Fan G, Yang X, Li J. Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. mai 2016;95(21):e3785.
49. Otani K, Inoue D, Itoh T, Zen Y. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of IgG4-related lung disease. *Histopathology*. juill 2018;73(1):49-58.
50. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, Mikami Y, Tanaka A, Maehara T, et al. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. *Modern Rheumatology*. 2 sept 2016;26(5):725-9.
51. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep* [Internet]. 21 juill 2017 [cité 14 mai 2019];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5522435/>
52. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. juin 2016;55(6):1000-8.

53. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index [Internet]. International Journal of Rheumatology. 2012 [cité 21 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/259408/>

Remerciement

Monsieur le Professeur Vincent Jounieaux,

Pour votre disponibilité et de votre soutien. Je tiens tout particulièrement à vous remercier de m'avoir proposé ce sujet de thèse. Sujet dont je me suis sentie beaucoup investie. Je vous remercie également de m'avoir permis d'aller en interCHU à Avicenne où j'ai beaucoup appris et qui m'a aidé à la réalisation de cette thèse.

Monsieur le Docteur Damien Basille,

D'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, d'avoir eu le courage de me relire, chose peu aisé. Je vous remercie de me permettre d'écrire un article sur la thèse avec vous.

Merci au membre du Jury,

Madame la Professeure Claire Andrejak, Monsieur le Professeur Henri Sevestre, Monsieur le Professeur Jean Pierre Marolleau et à Monsieur le Professeur Jean Schmidt d'avoir accepté d'être membre du jury pour ma soutenance de thèse.

Monsieur le Professeur Henri Sevestre et à Madame le Docteur Carole Cordonnier,

D'avoir pris le temps de m'expliquer et de me montrer les lames des patients atteints. J'ai pu mieux appréhender la partie histologique de la maladie.

Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale du service de pneumologie du CHU d'Amiens,

Aux Docteurs Géraldine François, Claire Poulet, Bénédicte Toutblanc, Damien Basille, Isabelle Mayeux, Julien Monconduit, Pierre Alexandre Roger, Claire Andrejak, d'avoir grandement participé à ma formation ! Merci à Nouara pour sa bonne humeur, sa gentillesse et ses cafés.

Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale de Saint Quentin,

Où j'ai passé la moitié de mon internat, ma voiture en a pris un coup de vieux !

Merci à Youssef, Charles, Isabelle, Charlotte, Manu, Houcine et Rémi, pour leurs bonnes humeurs, pour leurs formations qu'ils m'ont apporté, notamment avec les gestes, je ne compte plus les pleurX !

Merci à l'équipe médicale et paramédicale d'oncologie, où j'ai beaucoup appris et grandi pendant ce stage même s'il était dur ! J'ai pu rencontrer des personnes formidables ! Merci à Céline pour tous ses moments passés ensemble avec Marilyne! Merci Reda Garidi, Mohamad, Momo et Malek.

Aux Docteurs, Farid Belkhir, Patricia Phlipps, Nicolas Bourgois de radiothérapie pour leur compréhension pendant ce semestre.

Merci à l'équipe de pneumologie d'Abbeville,

Olivier Leleu, Caroline et Estelle pour leur formation.

Merci à l'équipe de pneumologie d'Avicenne,

Tout particulièrement à Madame la Professeure Yurdagul Uzunhan de m'avoir proposé d'ajouter cinq patients au deux patients du CHU d'Amiens-Picardie. D'avoir pris du temps pour discuter de la thèse et de m'avoir permis de m'entraîner à l'oral pour la soutenance. Merci à mes co-internes d'Avicenne, Inès, Anaïs, Marina et en particulier à Paul pour m'avoir bien motivé et pour son aide et ses nombreuses idées à développer sur la maladie!

Merci à ma famille :

A mes parents sans qui je ne serais pas là,

Merci à Pouni pour ton soutien, à essayer à me faire prendre confiance en moi avec plus ou moins de réussite ! Merci de m'avoir coaché tout au long de ses années et ce dans tous les domaines. De m'avoir toujours donné de si bon conseil. J'espère qu'on pourra faire l'émeraude tri race ensemble la prochaine fois!

Merci à Mounie, pour ta gentillesse, tu m'a toujours beaucoup soutenu, et ce depuis toujours. L'amour d'une mounette est irremplaçable !

Merci à mes sœurs pour leur soutien, et leurs bonnes humeurs ! Merci à Cécilia de m'avoir relu et corrigé mes nombreuses fautes d'orthographe, de conjugaison, ... Cela me rappelle qu'il faut que je lise plus et pas que des articles en anglais ! Je suis contente d'avoir pu être là pour l'arrivée de Soïzic même si ce n'était pas de tout repos. Merci à Charlotte, pour tes ses voyages ensemble, ta gentillesse. J'attends de faire un nouveau triathlon avec toi. Ta nouvelle voiture se fera un plaisir de nous y emmener !

Merci à Damien pour ton calme, ta gentillesse, tes conseils bon plan. Je suis heureuse que tu sois là pour ma sœur.

Merci au trois petits diabolins : Diane, Camille et Soïzic, on ne s'ennuie jamais avec vous !

A mes grands-pères Paillon, et Jo ainsi que Mamie Troyes qui ne sont malheureusement plus là. Vous me manquez, j'espère que vous êtes fières de moi. Merci à Mamie Nogent qui je n'en doute pas viendra me soutenir pour cette évènement.

A mes tantes Catherine, Martine et Sylvie

A mes oncles, Jean-Marc et Jean-Yves

A mes cousines, Anne-Claire, Julie et Chloé

A mes cousins, Marc-Antoine et Pierre-Luc

Car il n'y a rien de plus important que la famille !

Merci à tous mes amis et co-internes:

Merci à Julie, j'ai le plaisir de te connaître depuis la P2, je me souviens des soirées chez toi dans la cave. Grâce à toi, je connais la dance Tic et Tac! Merci à Claire, depuis le stage en réa neurotraumato, on ne s'est plus quittée. Grâce à toi, j'ai pu survivre à la folle vie parisienne. Merci pour tous ces week-ends passés ensemble partout en France (et en Belgique !) ! A toutes les soirées Picon de l'externat avec Lola.

Après les soirées Picon, les soirées Tonight ! Merci à Alice qui m'a aidé à m'intégrer, moi qui suis si timide! Merci à Florence, m'a future collègue à Béthune d'avoir ensoleillé par sa présence, notre stage en radiothérapie. Merci à Chloé que je regrette de ne pas voir plus souvent, sinon un post internat à Béthune ça te dirait !

Merci à Lola, Michael, Warda, Ugo, Maxime, Chloé, Ozair, Amale, Marion, Olivier, Pauline, Marie, Mam, Julie, Louis.

Résumé : Etude sur l'atteinte pulmonaire de la maladie associée aux IgG4

Introduction : La maladie associée aux IgG4 ou MAG4 est une maladie rare, fibroinflammatoire. Le poumon est atteint dans 20% des cas. Récemment, il a été développé des critères diagnostics provisoires, validés par l'ACR/EULAR dont l'objectif est d'uniformiser les patients inclus dans les études.

Matériel et méthodes : L'étude portait sur sept patients, du CHU d'Amiens Picardie et d'Avicenne, ayant une maladie respiratoire associée aux IgG4. L'objectif était d'identifier des éléments qui pourraient aider au diagnostic.

Résultats : Une exposition au tabac ou professionnelle était retrouvée respectivement chez 6 et 4 patients. L'atteinte associée de la sphère ORL était la plus fréquente (4 patients). Un trouble ventilatoire obstructif (TVO) était présent chez quatre patients. La confirmation histologique de l'atteinte pulmonaire n'était pas toujours obtenue.

Selon la nouvelle classification validée par l'ACR/EULAR, le diagnostic de MAG4 n'aurait pas pu être obtenu pour 2 patients du fait de l'absence d'atteinte extra-respiratoire typique.

Conclusion : L'atteinte pulmonaire a des spécificités et la conception de critères diagnostics est un enjeu actuel. Dès suspicion de MAG4 avec atteinte pulmonaire, un bilan d'extension incluant la réalisation de BGSA, pourrait faciliter le diagnostic en détectant une atteinte extra-respiratoire typique mais asymptomatique. D'autres études sont ainsi nécessaires pour valider l'algorithme diagnostic dans le cadre de cette nouvelle classification de l'ACR/EULAR et évaluer la place des EFR dans le suivi des patients.

Mots-clés : Maladie associée aux IgG4, atteinte pulmonaire, EFR, Critères diagnostic.

Abstract : Study on the IgG4 related disease with lung involvement.

Introduction: The IgG4 related disease (or MAG4) is a rare, fibroinflammatory disease. The lung is involved in 20% of the cases. Recently, provisional diagnostic criteria have been developed, validated by the ACR / EULAR. The aim is to standardize the patients included in the studies.

Methods: The study included seven patients, from Amiens Picardie and Avicenne University Hospitals, with IgG4 related disease with involvement of the respiratory system. The aim was to identify elements that could help the diagnosis.

Results: Tobacco and professional exposures were found respectively in 6 and 4 patients. An associate involvement of the ENT sphere was observed in 4 patients. Obstructive ventilatory disorder was present in four patients. Histological confirmation of pulmonary involvement was not always found.

According to the new classification by the ACR/EULAR, diagnosis of MAG4 wouldn't have been obtained in 2 patients due to the absence of typical extra-respiratory involvement.

Conclusion: Pulmonary involvement in MAG4 has some specificities and diagnostic criteria is a current issue. In case of suspicion of MAG4 with pulmonary involvement, an extension assessment, including Labial salivary gland biopsy may help diagnosis by identifying typical extra-pulmonary involvement of the disease. Other studies are needed to validate the diagnosis algorithm proposed by ACR/EULAR and evaluate the place of lung function test in the follow-up.

Keywords : IgG4 related disease, lung disease, FRE, diagnosis criteria.