

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 0 /12

MALADIE A IgG4

(A propos d'un cas et revue de la littérature)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/03/2012

PAR

Mlle. CHOUHANI BASMAT AMAL

Née le 23 Juin 1986 à Azrou

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie à IgG4 - IgG4 - Pancréatite auto-immune - Corticothérapie

JURY

Mme. ESSAKALLI MALIKA.....	PRESIDENT ET CO-RAPPORTEUR
Professeur d'Immunologie	
Mme. MAHASSINI NAJAT.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	} JUGES
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. BONO WAFAA.....	
Professeur de Médecine interne	

PLAN

Introduction	5
Historique et nomenclature.....	8
Rappel immunologique	12
Hypothèses physiopathologiques	23
I. Origines génétiques.....	24
II. Composante auto immune.....	26
III. Prédominance d'une réaction Th2 et l'implication des cellules Tregs.	28
III. Allergie.....	29
IV. Implication de l'Hélicobacter pylori	30
Observation	31
Discussion :	50
I. Caractéristiques biologiques et histologiques	51
1. Caractéristiques biologiques	51
2. Caractéristiques histologiques	56
II. Critères diagnostiques.....	61
III. Manifestations cliniques et atteintes d'organes	66
1. Pancréatite auto immune.....	67
2. Atteintes hépato biliaires associées aux IgG4.....	77
3. Sialadénite associée aux IgG4.....	83
4. Néphrite interstitielle associée aux IgG4	89
5. Adénopathies associées aux IgG4.....	92
6. Fibrose rétro péritonéale	97
7. Aortite et maladie à IgG4.....	100
8. Atteintes intra thoraciques associées aux IgG4	102
9. Autres atteintes d'organes.	105

IV. Traitement	110
Conclusion.....	118
Résumé	121
Bibliographie.....	128

ABREVIATIONS

AAN	: Anti corps antinucléaires.
Ac	: Anticorps.
AC	: Anhydrase carbonique.
ADP	: Adénopathies
Ag	: Antigène.
ALAT	: Alanine aminotransférase.
ASAT	: Aspartate aminotransférase.
CFG	: Champ à fort grossissement.
CPRE	: Cholangiopancreatographie rétrograde.
CSP	: Cholangite sclérosante primitive.
EPP	: Électrophorèse des protides
FOGD	: Fibroscopie oeso gastro duodénale.
FR	: Facteur rhumatoïde.
FRP	: Fibrose rétro péritonéale.
GL	: Glande lacrymale
GS	: Glande salivaire
GT	: Glutamyl trnasférase.
HP	: Hélicobacter pylori.
Ig	: Immunoglobuline
IgG4	: Immunoglobulines classe G, sous classe 4.
IgG4-RD	: IgG4 related disease(maladie à IgG4)
IgG4-SC	: Cholangite sclérosante liée aux IgG4.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.

PAI : Pancréatite auto immune.
Plasmo : Plasmocytes
PNEo : Polynucléaires éosinophile.
SGS : Syndrome de Gougerot sjögren.
TDM : tomodensitométrie.
VB : vésicule biliaire.
VBIH : voies biliaires intra hépatiques.
VBP : voie biliaire principale.
VoB : Voie biliaire

INTRODUCTION

La maladie associée aux immunoglobulines de classe G et de sous classe G4 (IgG4) est une entité pathologique récemment individualisée comme étant une maladie systémique caractérisée par la survenue d'une ou de plusieurs atteintes fibro-inflammatoires d'organes chez un même patient.

Décrite initialement dans le pancréas puis les voies biliaires, elle a suscité la publication d'autres travaux sur plusieurs maladies auto immunes provoquant une augmentation des taux d'IgG4, ce groupe de maladies a été désigné par le terme : maladie systémique reliée à l'IgG4.

C'est une pathologie rare, d'incidence probablement sous estimée, à cause de sa méconnaissance et la difficulté de son diagnostic.

L'incidence de cette maladie au Japon serait de 0.28-1.08/100.000 habitants, avec 336-1300 patients nouvellement diagnostiqués par an (selon une étude faite dans la préfecture d'Ishikawa). Malheureusement on ne dispose pas de données concernant l'incidence de cette maladie au Maroc.

L'atteinte multi-systémique, l'augmentation des taux sériques d'IgG4, la présence de complexes immuns et la bonne réponse à la corticothérapie, sont les arguments en faveur de l'origine auto immune quoiqu'à ce jour aucun auto-anticorps spécifique n'a été détecté et le mécanisme exact reste méconnu.

La confirmation du diagnostic est histologique et repose essentiellement sur les critères suivants :

L'infiltration lymphoplasmocytaire diffuse, la fibrose irrégulière, parfois l'infiltration à éosinophiles, une vascularité oblitérante et un ratio IgG4/ IgG qui doit être supérieur à 30%-40%. D'autres critères cliniques, radiologiques et sérologiques ont été établis pour retenir ce diagnostic.

La méconnaissance de la pathogénie est un obstacle important à l'élaboration de propositions thérapeutiques, la corticothérapie reste alors le traitement de choix.

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 21ans, qui présente une cholangite à IgG4 avec cholécystite et atteinte ganglionnaire révélée par un ictère cholestatique.

A travers ce travail, nous mettons l'accent sur un mode de révélation fréquent de cette pathologie en soulignant les aspects communs de la maladie, les caractéristiques spécifiques d'organes, les diagnostics différentiels et les différents aspects thérapeutiques.

HISTORIQUE ET NOMENCLATURE

Depuis quelques années émerge cette nouvelle entité nosologique nommée « syndrome d'hyper-IgG4 ».

Cette pathologie a plusieurs synonymes selon l'organe touché, la date du rapport et le pays d'origine [1].

L'atteinte pancréatique rapportée pour la première fois en 1961 par Sarl et coll, et associée à une hypergammaglobulinémie suggérant l'auto immunité comme mécanisme [2].

En 1992, Toki et coll [3] ont rapporté 4 cas de pancréatite chronique atypique avec des sténoses irrégulières de toutes les voies biliaires.

En 1995, Yoshida et coll [4] ont regroupé tous les aspects cliniques chez ces patients et proposé le concept de pancréatite auto immune. Ce n'est qu'en 2001 qu'une analyse des sous-classes d'IgG est réalisée chez ces patients par Hamano et coll [5], Cette analyse met en évidence une élévation « spécifique » des IgG4, à l'origine de l'hypergammaglobulinémie présentée dans ce contexte. Cette élévation, au-dessus d'un seuil de 135 mg/dL, différenciait les patients atteints de pancréatite sclérosante de ceux atteints d'autres pathologies pancréatiques (carcinome pancréatique, pancréatite chronique calcifiante), hépatiques (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante) [6]. En se basant sur cette étude, "the pancreatic research team of the Ministry of Health, Labor and Welfare Japan." a montré que la pancréatite auto immune est reliée aux IgG4 [7].

Dans les années à suivre, l'équipe de Hamano [8], ainsi que d'autres équipes essentiellement japonaises vont mettre en évidence l'infiltration cellulaire par des plasmocytes sécrétant des IgG4 dans différents organes. Ainsi, ont été décrits des tableaux de cholangite [9,10] de fibrose rétro péritonéale et médiastinale [10,11, 12] de néphrite interstitielle [13], de sialadénite [14, 11, 15], de dacryoadénite [16], d'aortite, de polyadenopathies ou de pseudotumeurs inflammatoires [17].

Toutes ces atteintes ont été regroupées en une maladie systémique à IgG4 qui va être désignée par différentes dénominations, reflétant les incertitudes concernant sa physiopathogénie.

Les différentes Nomenclatures de la maladie à hyper IgG4 sont regroupées dans le tableau 1:

Anglais	Français	Auteur
IgG4-related autoimmune disease	Maladie auto immune associée aux IgG4	Kamisawa [18]
IgG4-associated multifocal systemic fibrosis	Fibrose multifocale systémique associée aux IgG4	Van der viet [19]
IgG4-related systemic disease	Maladie systémique associée aux IgG4	Kamisawa [18]
IgG4-related sclerosing disease	Maladie sclérosante associée aux IgG4	Kamisawa [11]
Hyper-IgG4 disease	Maladie à hyper IgG4	Neild [1]
IgG4-related disease(IgG4-RD)	Maladie associée aux IgG4	Zen [20]
Systemic IgG4 plasmacytic syndrome(SIPS)	Syndrome plasmocytaire systémique associé aux IgG4	Yamamoto [21]
IgG4-related multi-organ lymphoproliferative syndrome(IgG4-MOLPS)	Syndrome lymphoprolifératif multi organe IgG4+	Masaki [22]
IgG4-associated disease	Maladie associée aux IgG4	Geyer [23]

En outre, plusieurs travaux ont décrit des patients avec des conditions liées aux IgG4 concomitantes avec des tumeurs malignes du pancréas [24,25], des glandes salivaires [26] et des lymphomes oculaires [27]. Par conséquent, l'utilisation du terme «systémique» peut conduire à un diagnostic erroné d'une pathologie liée à l'IgG4 chez un patient avec des tumeurs malignes, dans d'autres organes. Basés sur ces raisons, les membres des deux équipes de recherche MHLW du Japon, ont convenu, au cours de leur deuxième réunion à Kanazawa, le 11 février 2010 d'utiliser le terme maladie à IgG4 (IgG4 related disease) [16].

RAPPEL
IMMUNOLOGIQUE

Plusieurs éléments du système immunitaire ont été incriminés dans la physiopathologie de la maladie à IgG4, quels sont ces éléments ?

1. Les immunoglobulines :

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines, composées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères reliées entre elles par des ponts disulfures. Les chaînes lourdes déterminent la classe d'immunoglobulines, ainsi la chaîne lourde des IgG est gamma. Chaque chaîne est formée d'un domaine variable et de plusieurs domaines constants. La molécule peut être scindée par l'action de la papaine en 3 fragments : 2 fragments qui se lient à l'antigène : Fab et un fragment Fc qui est responsable des fonctions effectrices des IG. (figure n°1) [28].

Les différentes classes d'immunoglobulines ont des fonctions différentes et une localisation différente dans le corps humain. Ainsi, les IgG sont les immunoglobulines principalement retrouvées dans le sang et sont responsables de l'opsonisation des pathogènes et de l'activation du système de complément et les cellules NK à divers niveaux selon la sous-classe [28]

Les différentes classes et sous classes d'immunoglobulines sont définies par les séquences de leurs domaines constants des chaînes lourdes [29].

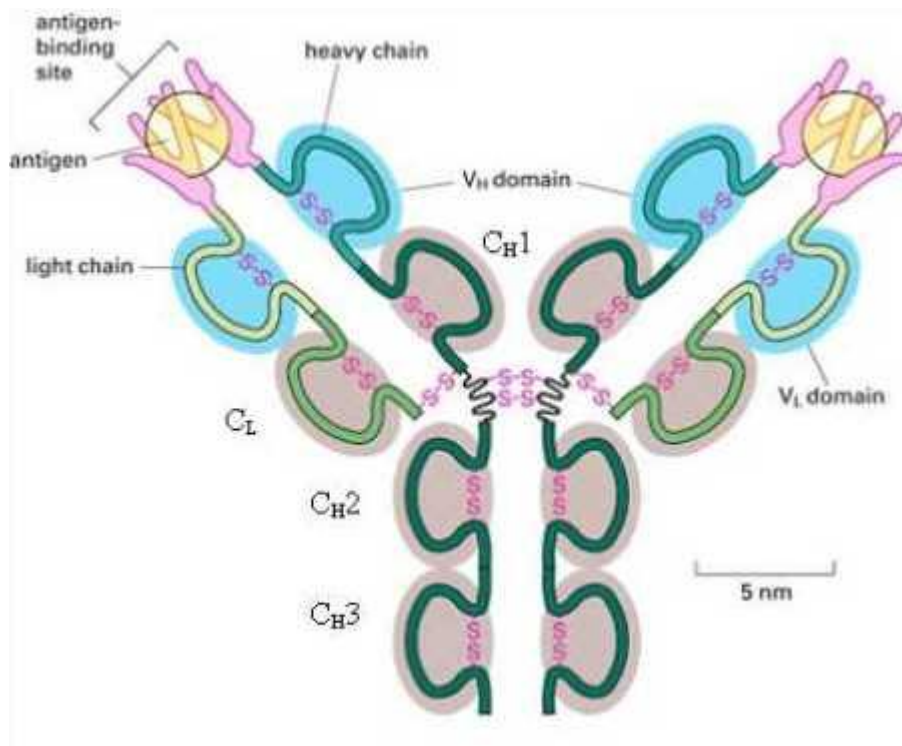


Figure N°1 : Structure de l'immunoglobuline G [28]

La commutation de classes par réarrangements de gènes codant pour les régions constantes détermine le sous type d'Immunoglobuline qui sera produit en réponse à un challenge immunitaire particulier. Cette commutation est régulée en partie par les cytokines produites en fonction du site et du type du défi immunitaire [30]. La classe des IgG comporte 4 sous classes, classées selon l'ordre de leur découverte et leur concentration sérique. Leurs propriétés sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Propriétés des sous classes d'IgG [30]

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Cible biologique	Protéine	Carbohydrate	Protéine	Protéine (allergique ou anti inflammatoire)
Forme fonctionnelle	Monomérique bivalent	Dimérique, bivalent Ou tétravalent	Monomérique bivalent	Bispécifique, monovalent pour chaque Ag
Taux chez Adulte (mg/ml)	5-11	1,5-6	0,2-1	0,08-1,4
Proportion totale d'IgG(%)	43-75	16-48	1,7-7	0,8-11,7
Demi-vie (jours)	21	21	7	21
Activation du complément et liaison au C1q	++	+	+++	-
Liaison aux récepteurs du fragment Fc de l'IgG				
Fc γ RI(CD64)	++	-	+++	+
Fc γ RII(CD32)	++	(a)	+++	-
Fc γ RIII(CD16)	++	-	++	-

Légende :

(a) Fc γ RII dépendant d'allotype. (b) Ag : antigène.

L'IgG4 est la sous-classe d'IgG la moins représentée (< 5 % des IgG totales) [31]. Son taux peut varier entre 10 µg/ml et 1,4mg/ml, et peut aller jusqu'à 2mg/ml chez certains individus [32, 33, 34], Il est classiquement plus élevé chez l'homme et le sujet âgé.

L'IgG4, contrairement aux autres sous classes d'IgG, présente une liaison négligeable aux C1q complexe protéinique et incapable d'activer la voie classique du complément [30].

La chaîne lourde des IgG4 partage plus de 95% d'homologie, dans son domaine constant, avec les chaînes lourdes des trois autres sous-types d'IgG. Les travaux d'Aalberse [31] ont permis de mettre en évidence le caractère dynamique de la structure de l'IgG4 avec le concept de « half antibody exchange reaction», propriété des IgG4. Les ponts disulfures des IgG4 naïves permettent aux chaînes lourdes de se séparer et de se réapparier au hasard, produisant ainsi une population « hybride ». En conséquence, la plupart des molécules d'IgG4 sont constituées de deux bras Fab différents, ce qui les rend « bispécifiques » et monovalentes pour un antigène (Ag) donné. Les IgG4 peuvent contrecarrer les propriétés d'activation de la cascade de l'inflammation des autres sous-classes d'IgG [35]. Ce phénomène d'« anti inflammation » pourrait fournir une explication pour une autre observation faite par Aalberse et coll, qui montre que le taux d'IgG4 augmente après une longue exposition à un antigène (allergène), de ce fait, il réduit le degré d'inflammation chronique aux stimuli de l'environnement [30].

Il a été décrit que des cytokines comme l'interleukine (IL)-5, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-9 et l'IL-13[36], jouent un rôle dans le déclenchement de la production des IgG4, ainsi que l'IL-10 et l'IL-12 [37,38]. In vitro, sur plasmocytes humaines, l'ajout d'IL10 entraîne une production d'IgG4 à la place des IgE [37], ce qui suggère que l'IL10 pourrait supprimer la production d'IgE pour celle d'IgG4 conduisant ainsi à une

réaction Th2 modifiée [39]. L'IL-21 semble stimuler les plasmocytes déjà différenciés dans la production d'IgG4 [40].

2. récepteur du Fc γ :

Un récepteur Fc est une protéine qui se trouve sur la surface de certaines cellules y compris les cellules tueuses naturelles, les macrophages, les neutrophiles et les mastocytes. Son nom est dérivé de sa spécificité de liaison pour une partie de l'anticorps connu sous le nom Fc (Fragment cristallisable). Les récepteurs Fc se lient à des anticorps qui sont attachés à des cellules infectées ou à des agents pathogènes envahisseurs. Leur activité stimule les cellules phagocytaires ou cytotoxiques pour détruire ces agents pathogènes. [41]

3. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) :

Le CMH est l'ensemble des gènes codant pour des protéines qui existent à la surface des cellules : antigènes des leucocytes humains (HLA). Le CMH est divisé en 3 classes : I, II et III. La classe II est formée par les séries alléliques DR, DQ et DP. Chaque molécule HLA codée par DR, DP ou DQ, est formée de 2 chaînes polypeptidiques : alpha et bêta.

Les molécules HLA sont des protéines présentes sur presque toutes les cellules, permettant au corps de reconnaître les cellules comme étant du soi.

Les molécules HLA sont reconnues par différents récepteurs impliqués dans les réponses immunes à médiation cellulaire mettant en jeu des lymphocytes T et/ou natural killer (NK). En effet, les molécules HLA du soi présentent au système immunitaire des peptides antigéniques du soi ou étrangers dérivés de protéines intracellulaires ou extracellulaires endocytées. Dans les deux cas, c'est le complexe peptide-HLA qui représente l'élément reconnu par le récepteur à l'antigène des

lymphocytes T. Cette reconnaissance spécifique est majeure pour la sélection thymique du répertoire lymphocytaire T et active la cytotoxicité des lymphocytes T, permettant ainsi d'éliminer les cellules infectées par un agent pathogène ou les cellules tumorales. Cependant, l'absence de reconnaissance des molécules HLA de classe I du soi active la cytotoxicité des cellules NK, qui éliminent précocement les cellules infectées ou tumorales pour lesquelles l'expression des molécules HLA de classe I est souvent réduite. Ainsi, les molécules HLA sont engagées dans deux mécanismes cellulaires majeurs visant à la discrimination du soi et du non-soi au niveau des immunités cellulaires innées (cellules NK) et acquise (cellules T).[43]

4. Le complément :

C'est un ensemble de protéines circulant dans le sang à l'état inactif. Son activation en cascade est responsable d'activités biologiques essentielles : réaction inflammatoire, phagocytose, neutralisation des virus, élimination du complexe Ag-Ac, et régulation de la réponse immunitaire [44]. On lui distingue 3 voies d'activation. La voie classique est essentiellement activée par le complexe Ag-Ac où l'Ac est une IgM ou 2 molécules d'IgG. La voie alterne est activée directement au contact avec certaines surfaces et en l'absence d'Ac comme les surfaces bactériennes et enfin la voie des lectines. Les 3 voies aboutissent à la formation du complexe d'attaque membranaire.

5. CTLA 4:

La CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) est une protéine qui joue un rôle important de régulation dans le système immunitaire, elle est exprimée à la surface des cellules T helper et transmet un signal d'inhibition des cellules T. De nombreux nucléotides isolés polymorphiques (SNP) ont été identifiés dans la CTLA4 [45]

6. Les populations T :

Une réponse immunitaire efficace dépend beaucoup de la spécificité et de l'affinité de la réponse anticorps qui n'est en général obtenue qu'avec l'aide des lymphocytes T.

6.1 Les lymphocytes T helper 1(Th 1) et 2 (Th2):

Deux types de lymphocytes T auxiliaires ou helper sont décrits : les cellules auxiliaires de l'immunité de type Th1 et de type Th2. La principale cytokine sécrétée par les cellules Th1 est l'interféron qui, entre autres, stimule la phagocytose, favorise la destruction intracellulaire des micro-organismes, facilite la présentation de l'antigène aux cellules T et induit les réactions inflammatoires. Les cellules Th1 stimulent l'immunité cellulaire et notamment les cellules T cytotoxiques, qui ont une activité phagocytaire intense. L'immunité de type Th1 est habituellement associée aux réactions d'hypersensibilité retardée.

Les cellules Th2 stimulent les lymphocytes B par le biais surtout de certaines interleukines et favorisent la production d'anticorps. Cette immunité de type Th2 est associée aux réactions allergiques en raison notamment de la production d'éosinophiles, de basophiles et d'IgE. L'action des anticorps peut se produire principalement par neutralisation, par agglutination ou par activation du système du

complément. Dans la majorité des infections, l'immunité de type Th1 assurera la défense dans un premier temps, alors que l'immunité de type Th2 prendra la relève avec la résolution de l'inflammation générée par le type Th1. Le fonctionnement de ce système est complexe, et ses différents composants sont en étroite relation et en constant équilibre. Plusieurs facteurs peuvent conduire à une inversion du processus normal de réponse, tels qu'un stress important, l'immunosuppression, l'administration de cortisone ou de catécholamines, ou un inoculum important en antigènes pouvant amener le système immunitaire à générer une réponse de type Th2 à une infection normalement contrôlée par une immunité de type Th1. [46]

6.2 Les T helper 17(Th 17):

Les Th1 ne seraient pas responsables de certaines pathologies inflammatoires à médiation immunitaire [47] un nouveau sous type de lymphocytes Th, différenciés sous l'influence de l'IL-23 jouerait un rôle majeur dans l'induction de ces pathologies : Th 17 [48], ces lymphocytes semblent avoir un rôle dans le maintien de la barrière homéostatique épithéliale contre les attaques externes, dans les syndromes inflammatoires chroniques et les maladies auto immunes [49]. Lorsqu'ils sont activés, les lymphocytes Th17 initient rapidement une réponse inflammatoire principalement dominée par les polynucléaires neutrophiles [50]. La réponse immunitaire gouvernée par les lymphocytes Th17 est particulièrement importante au niveau de l'épithélium et de la surface des muqueuses, ceci étant dû au panel de récepteurs aux chimiokines qu'ils expriment et aux cytokines effectrices qu'ils sécrètent, notamment l'Interleukine 17[49, 50, 51].

6.3 Les cellules T régulatrices (Tregs) :

Sont une sous population de lymphocytes T CD4. Les Tregs participent à la tolérance immunitaire en régulant les lymphocytes T effecteurs par leur action immunosuppressive. Ils sont essentiels pour la tolérance aux antigènes du soi, et aux antigènes non dangereux. Suite à leur rencontre avec l'antigène, les Tregs prolifèrent peu et inhibent les réponses des lymphocytes T effecteurs (T CD4 et T CD8) ou les font rentrer en apoptose, par différents mécanismes encore mal connus.

Les Treg ont aussi un rôle de suppresseur vis-à-vis des cellules présentatrices d'antigènes, par exemple en envoyant un signal inhibiteur via la molécule de surface CTLA-4 reconnue sur la cellule présentatrice d'antigène par CD80 ou CD86 [52].

6.4 Les T helper folliculaires :

C'est une population CD4+ d'identification récente indispensable à la formation des centres germinatifs, à la maturation et la différenciation des lymphocytes B (LB), à la commutation isotypique, et à la formation des LB mémoires et des plasmocytes.

Le statut de lymphocyte Thf tient surtout au fait que ces lymphocytes T ont la possibilité de pénétrer dans le follicule lymphoïde, en s'y laissant attirer par le parfum de la chémokine CXCL13. Pour 'sentir' celui-ci, le lymphocyte T doit exprimer le récepteur à la chémokine CXCR-5 (spécifique de la chémokine CXCL13) qui n'est normalement présent qu'à la surface des lymphocytes, mais pas sur celle des lymphocytes T. Les lymphocytes Thf perdent de ce fait peu à peu le récepteur CCR-7 qui 'attire' les lymphocytes T dans les tissus riches en chémokines CCL-19 et CCL-21 (c'est-à-dire) dans les zones d'inflammation dans les tissus, mais aussi dans la partie 'périphérique'-'zone T'- des ganglions, pour acquérir le récepteur CXCR-5, en principe réservé aux B, ce que les autres T ne feraient que peu ou pas.

Un petit nombre de Th1, Th2, Th17, Treg et NK peuvent exprimer transitoirement le CXCR-5 et pénétrer dans le centre germinatif, mais avec une moindre capacité à aider et sélectionner les B que les Thf [53].

7. Les cellules NK (Natural killers) :

Aussi appelées cellules tueuses naturelles, sont des cellules de l'immunité innée. Ce sont des lymphocytes non-T (CD 3-) non-B (CD 19-) [54]. Elles diffèrent des lymphocytes B et T par le fait qu'elles n'expriment pas les récepteurs spécifiques de l'antigène, ne réarrangent pas leurs gènes, et ne sont pas restreintes aux CMH. Elles expriment des marqueurs de surface et des récepteurs spécifiques. Leur activation est sous l'influence de plusieurs cytokines : $\text{INF } \alpha$, et β , IL 12 et IL 15.

HYPOTHESES

PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de la maladie à IgG4 restent encore largement incompris. Plusieurs hypothèses ont été proposées parmi lesquelles : la susceptibilité génétique, l'auto immunité avec incrimination de plusieurs auto anticorps, d'autres études ont observé une ressemblance entre l'*Helicobacter Pylori* et des constituants des cellules épithéliales pancréatiques. Plus récemment, la réaction aux Th2 a été suggérée comme étant prédominante dans la maladie à IgG4.

I. Origines génétiques :

L'absence de forme familiale rapportée à ce jour ou d'anomalie génétique identifiée ne semble pas plaider en faveur d'une origine génétique, bien que certains allèles HLA [55] et polymorphismes de gènes non HLA (CTLA4 [56], Fc receptor like3 (FCRL3) [57], toll-like receptor 4 (TLR4) [58] aient été identifiés dans des populations asiatiques comme des facteurs de prédisposition ou de protection vis-à-vis de la pancréatite auto immune [6].

Pour les gènes HLA, En 2002, Kawa et coll [59], ont rapporté que la fréquence des allèles HLA DRB1*0405 et DQB1*0401 était significativement plus élevée chez les patients japonais porteurs d'une pancréatite auto immune que chez des individus en bonne santé ou porteurs de pancréatite chronique calcifiante. En revanche, une étude Coréenne n'a pas pu mettre en évidence une corrélation entre un allèle HLA et le développement d'une pancréatite auto immune, mais elle a pu montrer que tous les patients coréens qui ont eu une rechute durant ou après une corticothérapie n'avait pas l'acide aspartique en position 157 de la chaîne β DQ en contraste avec 30% des patients sans rechute d'une pancréatite auto immune [60]. Ce résultat n'a pas pu être confirmé chez les patients japonais [61].

Le deuxième type de gènes étudiés dans ce contexte est le CTLA4. Certains nucléotides isolés polymorphiques (SNP) identifiés dans le CTLA4 sont associés à la susceptibilité aux maladies auto immunes [62]. En effet, il a été rapporté que la fréquence de l'haplotype CTLA4 49A était significativement augmentée chez les patients chinois avec pancréatite auto immune que chez les sujets sains [63]. Une étude japonaise [56] a montré qu'un SNP à CTLA4 6233 dans la région 3' non traduite, contribue à la susceptibilité à cette maladie. Le +6230 G / G génotype a une susceptibilité accrue à la pancréatite auto immune, alors qu'un 6230 haplotype a été associé à une résistance à la PAI [56]. En outre, le +49 A / A et +6230 A / A génotypes ont été liés à un risque accru de rechute [56].

Le troisième gène incriminé dans cette pathologie est celui qui code pour la FCRL3.

La molécule FCRL 3 exprimée sur les cellules B, est connue par sa capacité à augmenter la production des auto-anticorps chez les patients avec une susceptibilité génotypique à une certaine maladie [64]. Il a été démontré que le polymorphisme de la FCRL3 contribuait à la susceptibilité aux maladies auto-immunes. Umemura et coll [57] ont rapporté l'association du génotype -110A/A à la pancréatite auto immune chez la population japonaise, en même temps que les concentrations sériques d'IgG4 étaient élevées et corrélées aux nombres d'allèles susceptibles [57].

Le même groupe a également examiné les nucléotides isolés polymorphiques dans le gène codant pour le TLR4 qui est une protéine qui détecte les lipopolysaccharides des bactéries Gram négatives, ayant ainsi un rôle dans l'initiation de la réponse immunitaire, mais ils n'étaient pas associés ni à la susceptibilité ni à la rechute de la pancréatite auto immune [58].

II. Composante auto immune:

L'élévation du taux d'IgG4 sérique et l'infiltration tissulaire par les IgG4 dans cette pathologie laisse à croire que l'auto-immunité en est responsable, quoique jusqu'à ce jour aucun auto-anticorps spécifique n'a été détecté.

Il semblerait que les patients porteurs d'une pancréatite auto-immune ont un taux élevé de complexes immuns avec des taux diminués de complément reflétant leur statut actif. Le complexe immun IgG4 a pour conséquence la formation d'un complexe qui attaque la membrane en fixant le complément à travers la voie alternative dans la néphropathie membranaire [65].

Cette hypothèse peut être probable dans la maladie à IgG4 vue la présence de complément autour des acini exocrines, des petites voies pancréatiques, et des glandes péri-biliaires des larges voies biliaires, suggérant le rôle de ces complexes dans la pathogénie de cette maladie [66,67].

En se basant sur la théorie d'auto immunité de la maladie à IgG4, la recherche d'auto antigènes et d'auto-anticorps spécifiques impliqués dans la physiopathologie a constitué un axe important des travaux dans ce champ. Parmi les auto-anticorps candidats, ont été proposés :

Les anticorps anti-anhydrase carbonique de type II (anti-CAII), détectés chez 54% des patients porteurs d'une pancréatite auto immune [68], avec une forte corrélation entre l'augmentation des taux d'IgG4 et des anti-CA II [69]. Ces anticorps ont été également décrits au cours du lupus érythémateux disséminé. Plus récemment, des anticorps anti CA-IV ont été retrouvés chez 10 parmi 29 patients avec pancréatite auto immune [70].

Les anticorps anti-lactoferrine ont été retrouvés chez 73% des patients avec PAI. En revanche, ces anticorps anti-lactoferrine, ont été retrouvés aussi au cours de la rectocolite hémorragique (RCH) et de la cholangite sclérosante [71].

Tout en sachant que la lactoferrine et l'anhydrase carbonique sont exprimées dans différents tissus de l'organisme (pancréas, canaux biliaires, glandes salivaires, reins) leur présence inconstante et leur spécificité incertaine suggèrent le rôle d'autres antigènes cibles encore inconnus.

Le pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) est un antigène potentiel, les anticorps dirigés contre cette molécule ont été détectés chez 30-40% des patients avec PAI [72]. Asada et coll [72], ont rapporté 26 cas de PAI parmi lesquels, 23 ont des anticorps soit anti lactoferrine ou anti CA II, deux des trois patients chez lesquels aucun de ces auto anticorps n'a pu être détecté avaient des anticorps anti-PSTI. Il est intéressant de savoir que ces auto anticorps n'étaient pas de sous type IgG4 mais IgG1 [72]. Une étude européenne [73] plus récente a montré la présence d'auto anticorps anti trypsinogène, ainsi que d'anti PSTI.

Aoki et coll [66], ont trouvé que l'épithélium normal des voies pancréatiques et biliaires réagissait avec des IgG4 prélevées chez des patients. Les anticorps IgG4 ont montré une réactivité diminuée avec ces tissus après traitement aux stéroïdes, ce qui suggère que la réaction des IgG4 avec l'antigène soupçonné de ces cellules pourrait être responsable de lésions pancréatico-biliaires dans la maladie à IgG4 [65]. Cette théorie a été supportée par Detlefsen et coll [67].

En 2010, Yamamoto et coll [74], ont procédé a une étude protéomique pour identifier de potentiels auto-antigènes chez 28 patients porteurs de maladies à IgG4 avec dacryoadenite, sialadenite, pancréatite ou néphrite tubulo-interstitielle, en séparant les immunoglobulines des antigènes formant les complexes immuns retrouvés dans le sérum des malades. Ils ont mis en évidence un antigène, a 13.1-kDa, protéine retrouvée dans tous les échantillons prélevés chez ces patients mais pas dans ceux de groupe des patients normaux ou à maladie contrôlée [74].

III. La Prédominance d'une réaction à Th2 et l'implication de cellules Tregs :

Dans le travail d'Okazaki et coll [75] l'analyse des populations lymphocytaires montrait une sécrétion élevée d'Interféron γ comparé à la population contrôle. Tandis que le nombre de cellules productrices d'IL 4, et les taux sériques d'IL4 n'ont pas augmentés. Les mêmes constatations ont été rapportées par Yamamoto et coll [76], qui ont montré un ratio d'interféron γ /IL-4 plus augmenté chez les malades à IgG4 avec dacryoadénite et sialadénite que chez ceux avec un Syndrome de Gougerot Sjögren.

En 2006, une équipe française [77] rapportait chez deux patients avec maladie à IgG4 l'existence de lymphocytes T activés au niveau du sang circulant capables d'orienter in vitro des lymphocytes B normaux vers une différenciation plasmocytaire IgG4+, par l'intermédiaire d'un facteur soluble non identifié.

Après ces travaux, l'ensemble des études réalisées, essentiellement dans le cadre de la pancréatite auto-immune, rapportent une orientation du système immunitaire vers une réponse de type TH2 [78, 79, 80, 81,82], avec augmentation au niveau circulant du nombre de lymphocytes CD4+ produisant des cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), et de leur expression (ARN messagers, protéines) au niveau tissulaire [78].

Plus récemment, l'implication des lymphocytes T régulateurs a été évoquée devant la mise en évidence chez des patients atteints de PAI, d'une augmentation du nombre total de Treg (CD3+CD4+CD25high) circulants, corrélée à l'élévation des IgG4 sériques [83]. Au niveau tissulaire (PAI, cholangite sclérosante associée aux IgG4 mais également lésions extra pancréatobiliaires), une augmentation du nombre de Treg CD4+CD25+Foxp3+ [85] ainsi que de l'expression d'ARNm de Foxp3 [84] a été observée par rapport à des groupes témoins (cholangite Sclérosante primitive et

cirrhose biliaire primitive). Le nombre de cellules Foxp3+ était corrélé au nombre de plasmocytes IgG4+ [85]. De plus, une augmentation de l'expression de cytokines dites « régulatrices » (IL-10, TGF-beta) a également été observée [84]. La présence de ces cytokines peut expliquer les caractéristiques histologiques partagées par différentes atteintes lors de la maladie à IgG4: Foxp3 régule à la fois la production d'IgG4, à la suite d'induction d'IL-10, et la fibrose, à la suite d'induction de TGFβ [86].

Une anomalie des lymphocytes T helper folliculaires(Thf), dont une expansion a récemment été mise en évidence chez certains patients atteints de pathologies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, SGS) [87], pourrait avoir un rôle dans la formation des follicules lymphoïdes et l'infiltrat plasmocytaire observés au cours de la maladie à IgG4 [88].

IV. L'allergie :

L'hypothèse d'une origine « allergique » a été évoquée [89], sans qu'aucun travail solide n'ait affirmé l'existence d'un allergène spécifique.

Occasionnellement, l'histologie chez certains patients porteurs de maladie associée aux IgG4 a montré une infiltration à éosinophiles. En plus des IgG4, un taux élevé d'IgE et une hyper éosinophilie sont fréquemment rencontrés chez ces patients [90]. Ces aspects pathologiques et immunologiques peuvent être médiés par l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 vue l'importance de ces cytokines dans la commutation des immunoglobulines en IgE et dans l'activation et la migration des éosinophiles [45,90]. La maladie à IgG4 se développe communément chez des patients avec une prédisposition allergique [91,92].

V. L'implication de l'Helicobacter pylori (HP) :

En 2005, la participation possible de l'HP dans la genèse de la pancréatite auto immune a été rapportée [93]. Guarneri et coll [94], a trouvé une homologie significative entre l'anhydrase carbonique II humain et l'anhydrase carbonique de l'HP. Les segments homologues contiennent le motif de liaison de la molécule HLA DRB1 * 0405. Cette étude suggère que l'infection gastrique HP déclenche la pancréatite autoimmune chez les individus génétiquement prédisposés, par mimétisme moléculaire. Plus récemment [95], un travail systématique étudiant le sérum de patients atteints de PAI retrouvait l'existence d'anticorps dirigés contre un peptide de la protéine liant le plasminogène (PBP) chez 94 % des patients atteints de PAI. Cette protéine est exprimée par l'Helicobacter pylori et présente une importante homologie avec UBR2, protéine fortement exprimée par les cellules des acini pancréatiques. Cependant, ces auto-anticorps, dont le dosage n'est actuellement pas disponible en pratique clinique, étaient également retrouvés chez 5% des patients atteints de cancer pancréatique [6].

On a décrit brièvement les différentes hypothèses physiopathologiques de la maladie associée aux IgG4. L'auto immunité a été suggérée comme la cause pathogénique la plus probable, l'allergie est une hypothèse aussi attrayante. La plupart des recherches sont basées sur l'atteinte pancréatique, sialadénite ou dacryoadénite, il est encore inconnu si les mêmes réactions auto immunes ont lieu dans les autres organes. Une étude pour identifier un antigène, un auto anticorps ou un allergène est nécessaire.

OBSERVATION

Notre étude porte sur le cas d'un patient présentant une cholangite et une cholécystite à IgG4, diagnostiquée au service d'anatomie pathologique de l'hôpital IBN SINA de Rabat au mois de novembre 2010

Hospitalisation en chirurgie viscérale :

I. Identité-Antécédents :

1. Identité :

Il s'agit de Mr C.M âgé de 21 ans, célibataire, ouvrier de profession, originaire et habitant Zagoura, de bas niveau socio-économique.

Le patient est admis le 01/10/2010 au service de chirurgie viscérale A de l'hôpital Ibn Sina pour ictère cholestatique.

2. Antécédents :

Le patient n'a pas de facteurs de risque d'exposition aux virus de l'hépatite. Il n'a pas d'antécédent transfusionnel, pas d'allergie, pas de néoplasie, pas de maladie inflammatoire ou de prise médicamenteuse.

Le patient n'a jamais été opéré.

II. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à une année avant son admission par l'installation progressive d'un ictère avec urines foncées, selles décolorées et un prurit généralisé, associés à des douleurs de l'hypochondre droit à type de coliques intermittentes, des vomissements, des épistaxis et des rectorragies de faible abondance avec des ecchymoses d'apparition spontanée.

Le tout évoluait dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

III. L'examen clinique :

1. L'examen général :

Patient en assez bon état général, apyrétique, normo tendu avec ictère conjonctival franc.

2. L'examen abdominal :

On note l'existence de :

- lésions de grattage et de points de feu avec ecchymoses
- Une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 15cm sans splénomégalie.
- Pas de matité déclive

3. L'examen des aires ganglionnaires :

On note l'existence de plusieurs adénopathies cervicales, axillaires, pré trochantériennes et épitrochléennes. Leur diamètre variait de 0,5 à 1,5cm. Elles sont mobiles par rapport aux 2 plans sans signe inflammatoire en regard.

4. le reste de l'examen somatique est sans particularité.

IV. Examens complémentaires

1. Bilan biologique :

Les bilans biologiques ont confirmé l'existence d'une cholestase (PAL à 369U/l et gamma GT à 776U/L ; la bilirubinémie totale est à 157 μ mol/l ; la bilirubinémie conjuguée est à 111 μ mol /l, associée à une cytolyse (ASAT à 110u/l et ALAT à 77U/l).

La numération formule sanguine a objectivé :

- Une anémie à 9,6g/dl normochrome normocytaire arégénérative
- Les Globules blancs (GB) étaient à 13,6.10³ éléments /mm³ à prédominance neutrophilique.
- Le taux de plaquettes était normal.

Le bilan d'hémostase a objectivé : un taux de prothrombine à 68%, le taux de céphaline activé était iso.

2. Bilan radiologique:

1.2 Echographie abdominale :

- Le foie est augmenté de taille, de contours réguliers, homogène, siège d'une dilatation des voies biliaires intra hépatiques (VBIH) intéressant le foie droit et gauche. Il existe une discrète dilatation de la voie biliaire principale (VBP) à 8mm avec épaissement circonférentiel et régulier de la paroi mesurant 5mm. La vésicule biliaire a une paroi épaissie à 10mm, alithiasique. La rate est augmentée de taille, homogène.



Figure 2 :Image échographique montrant la voie biliaire principale dilatée



Figure 3 : Coupe scannographique abdominale axiale sans injection de produit de contraste montrant une dilatation manifeste de l'ensemble des VBIH

2.2. La Tomodensitométrie abdominale:

On observe une dilatation manifeste de l'ensemble des VBIH avec épaissement de la paroi vésiculaire (mesurées à 10mm à l'échographie), sans obstacle lithiasique reconnaissable avec une volumineuse coulée ganglionnaire abdominale s'étendant du hile hépatique à la région Coelio-mésentérique et lombo-aortique.

Les reins et la rate par contre conservent leur aspect normal.

On ne note pas la présence d'anomalies au niveau des parois digestives, ni d'épanchement péritonéal.

Une laparotomie exploratrice est décidée le 09/11/10.

V. COMPTE RENDU OPERATOIRE :

Sous anesthésie générale, laparotomie médiane sus ombilicale, ouverture plan par plan. L'exploration ne retrouve pas d'ascite, pas de carcinose péritonéale, pas de métastases hépatiques. Par contre, on remarque la présence d'une hépatomégalie homogène, ainsi que la présence d'adénopathies mésentériques, mésocoliques, du pédicule hépatique et cystique et des granulations blanchâtres faisant penser à une tuberculose. La vésicule biliaire et la voie biliaire principale sont le siège d'un épaissement faisant discuter une origine tumorale ou inflammatoire.

Le geste a consisté en une cholécystectomie antérograde avec biopsie hépatique, biopsie des adénopathies du pédicule cystique et du méso côlon transverse, Fermeture plan par plan.

VI. L'étude anatomopathologique des pièces opératoires :

1. La cholécystectomie:

La VB a une paroi épaissie.

A l'examen histologique montre une muqueuse biliaire au revêtement de surface régulier. Le chorion abrite un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire dense et diffus mêlé à quelques polynucléaires éosinophiles avec une importante sclérose et une réaction myofibroblastique.

Conclusion: Cholécystite chronique avec infiltrat lymphocytaire diffus.

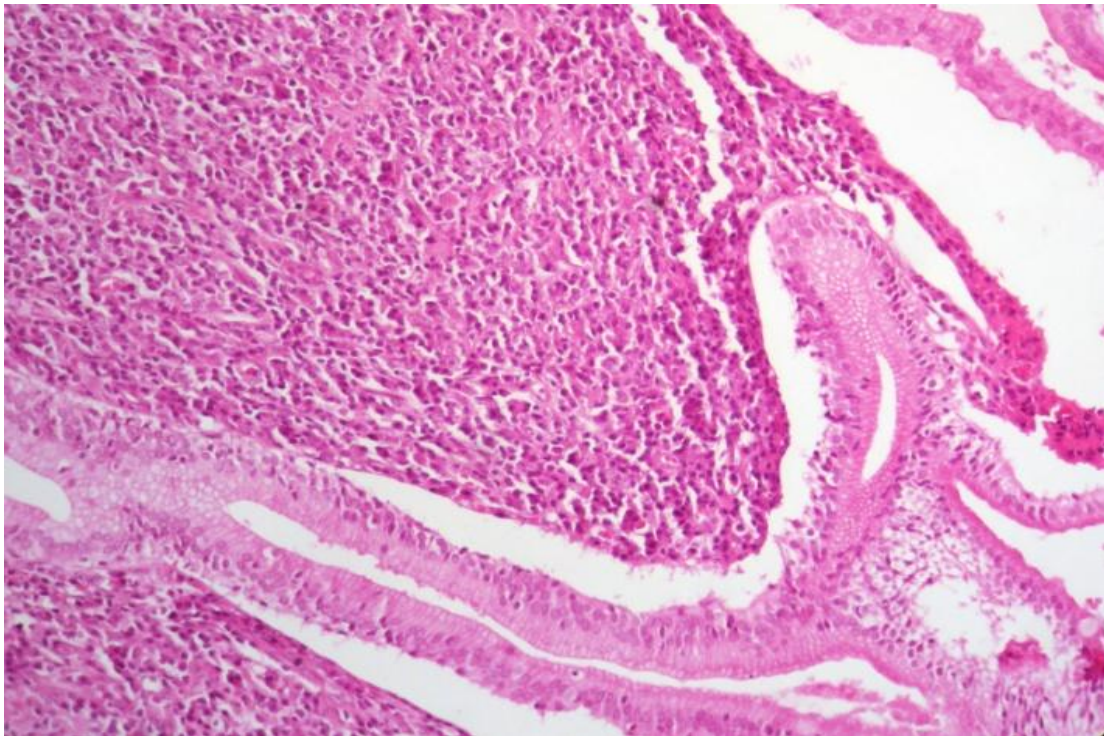


Figure 4 : infiltrat dense lymphoplasmocytaire au niveau de la vésicule biliaire

HEx100

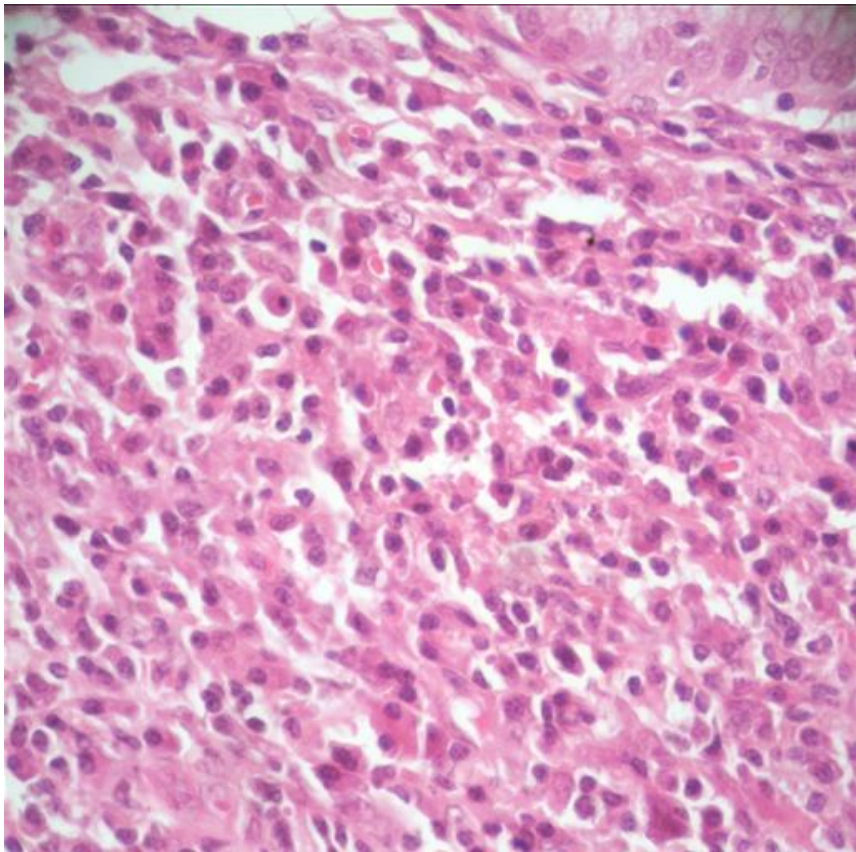


Figure 5 : densité de l'infiltrat plasmocytaire en plus fort grossissement

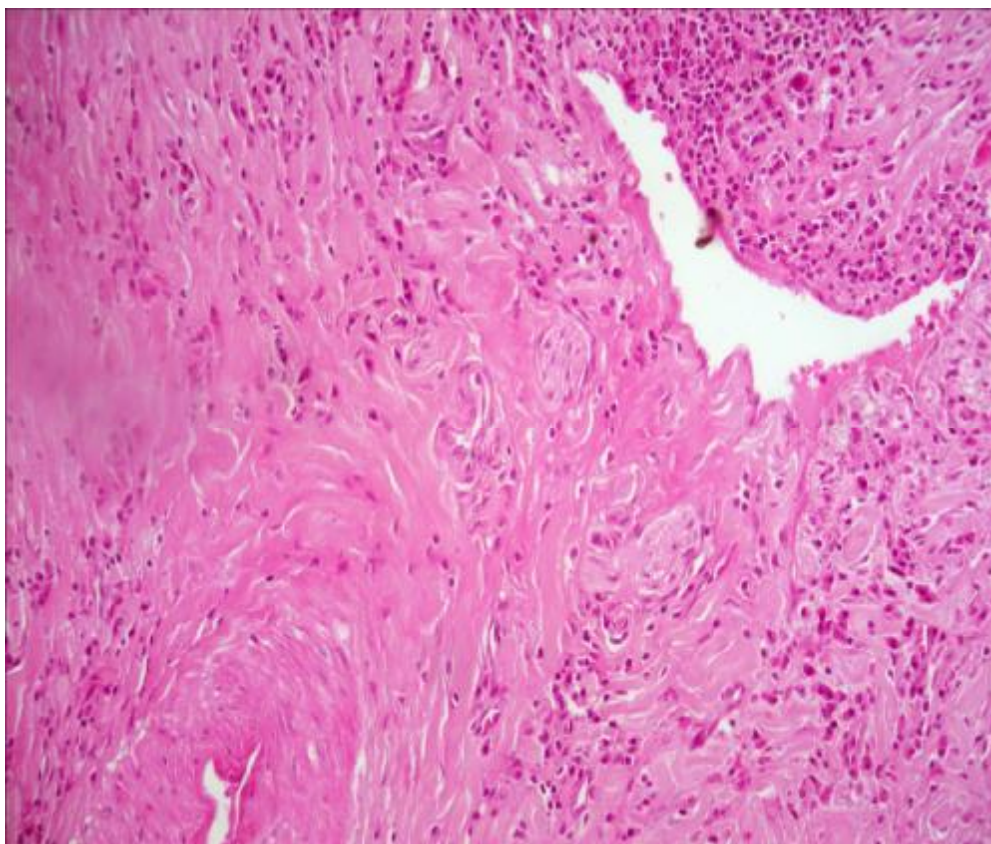


Figure 6 :Veinulite oblitérante en haut à droite et fibrose storiforme en bas à gauche

HEX400

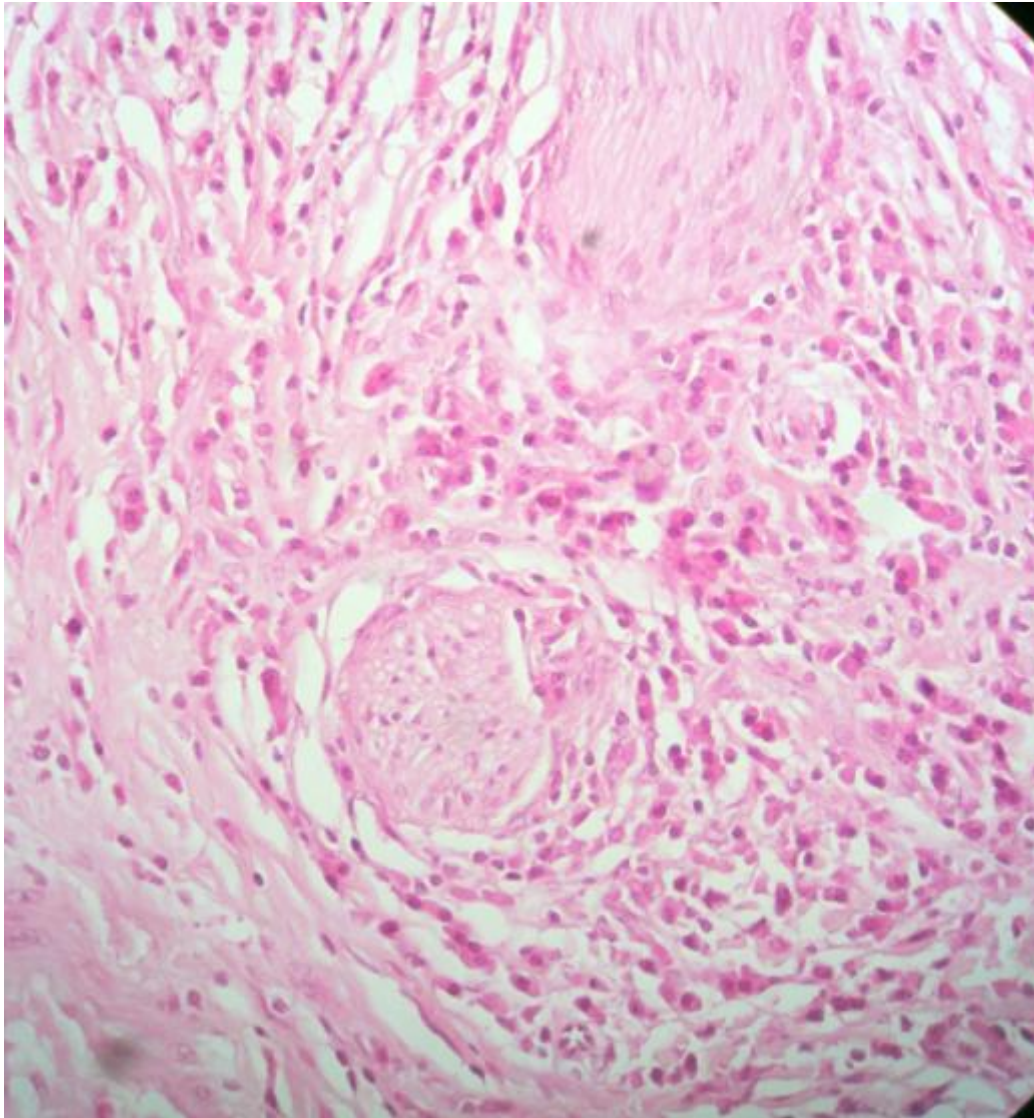


Figure 7 : Perinevrite à plasmocytes

2. La biopsie hépatique:

L'architecture globale du parenchyme hépatique est modifiée. Les espaces portes sont élargis par une fibrose irrégulière émettant des septas fibreux extensifs sans réaliser de véritables nodules de régénération ; ils abritent un infiltrat inflammatoire de densité modérée riche en plasmocytes d'aspect matures mêlées à des lymphocytes et à quelques polynucléaires éosinophiles avec une importante néochoangiogénèse. Cet infiltrat envahit la lame bordante déterminant des lésions de nécrose parcellaire. Les lobules sont constitués d'hépatocytes réguliers parfois ballonisés agencés en travées d'épaisseur normale et adoptant par place une disposition en rosette.

Les veines centro-lobulaires sont de morphologie conservée.

Présence d'une importante cholestase hépatocytaire et canaliculaire.

Absence de stéatose.

Conclusion : Cholestase hépatocytaire avec fibrose portale et importante néochoangiogénèse.

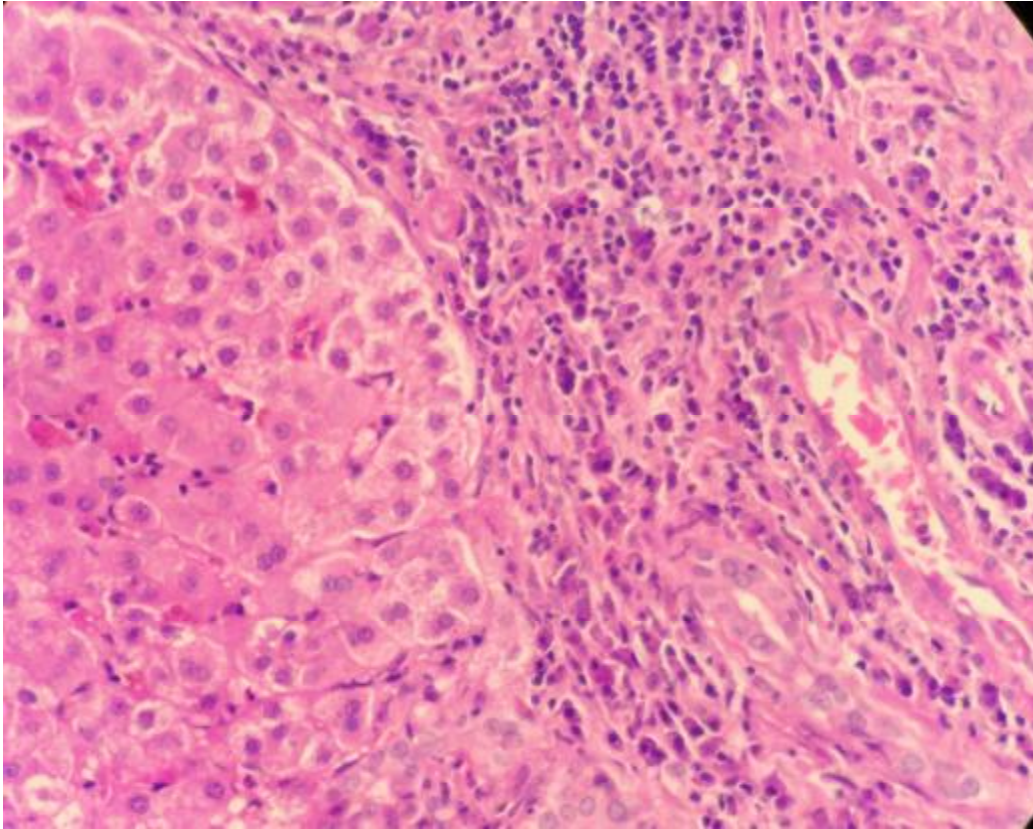


Figure 8 : Infiltrat inflammatoire et fibrose porte HEx250

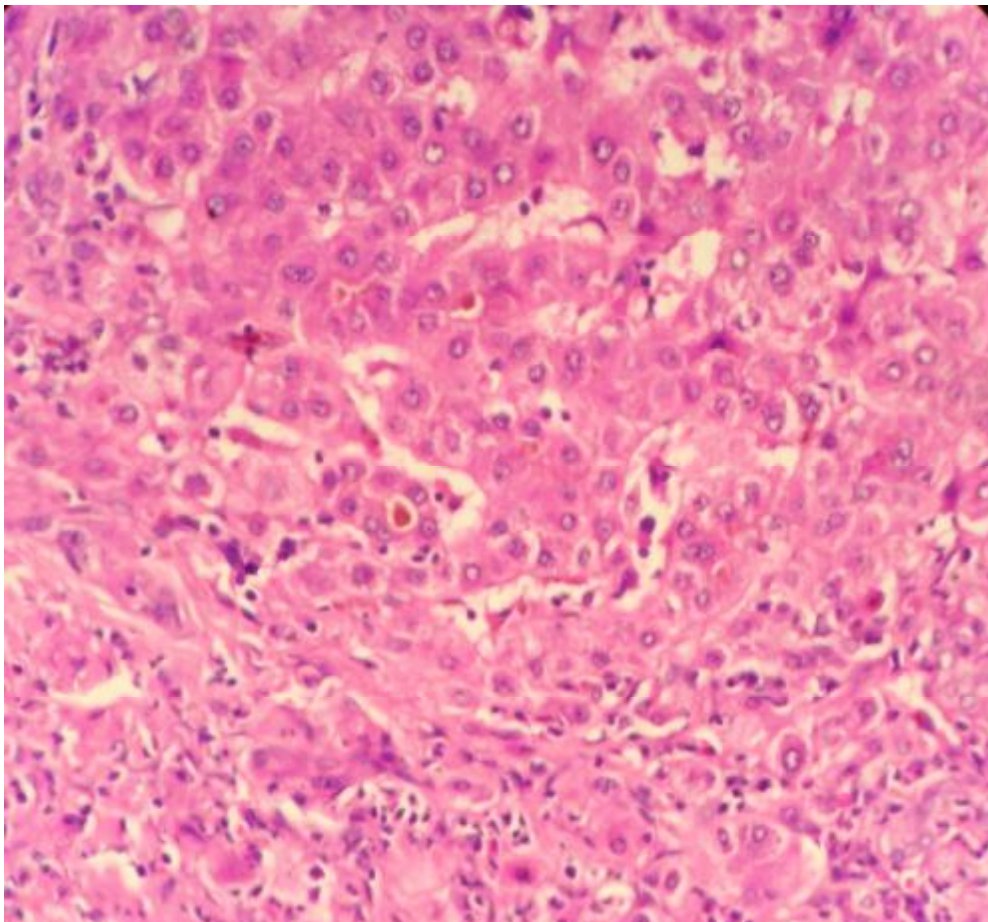


Figure 9 : cholestase hepatocytaire avec thrombi biliaires

3. Adénopathies mésocoliques et du pédicule cystique :

Parenchyme ganglionnaire réactionnel siège d'une hyperplasie folliculaire et d'une histiocytose sinusale avec un important infiltrat plasmocytaire inter folliculaire.

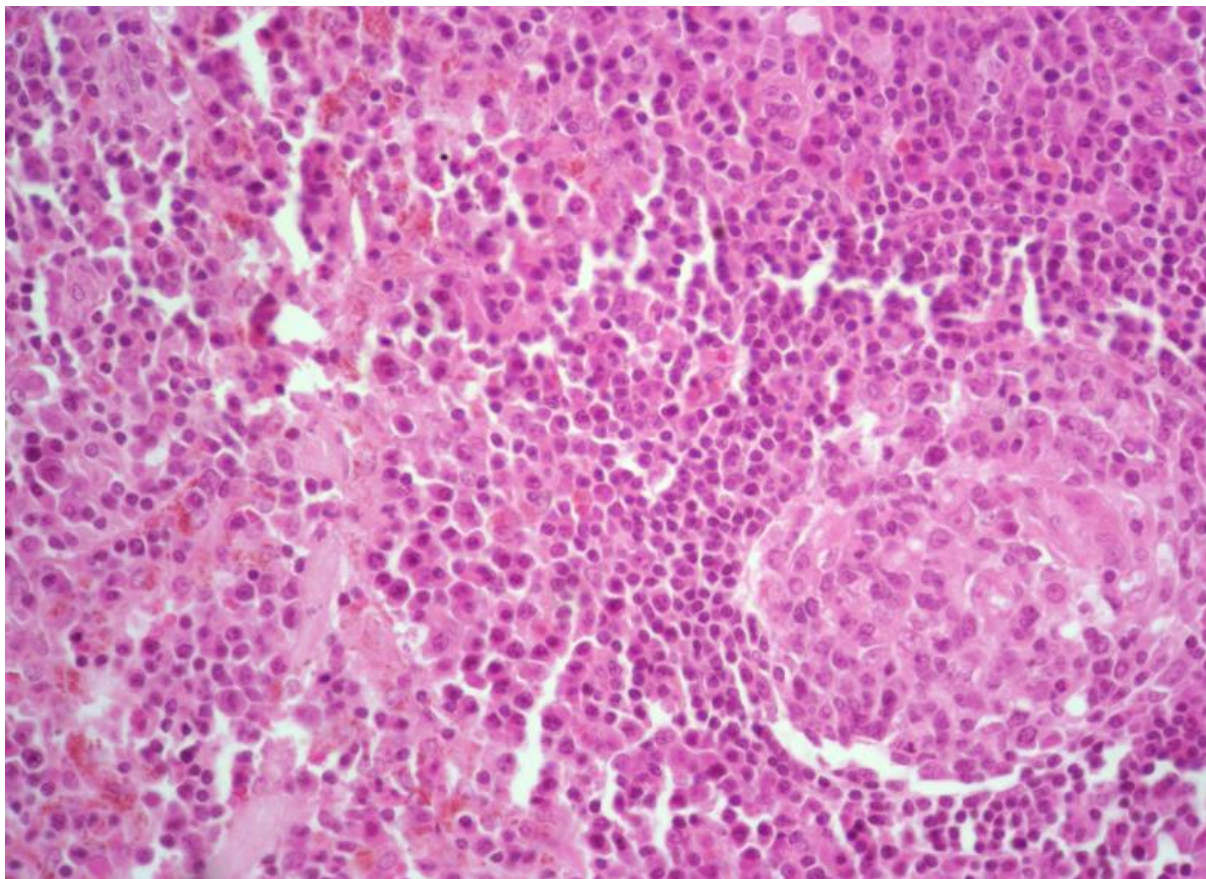


Figure 10 :infiltrat plasmocytaire de la zone interfolliculaire HE x250

4. complément immuno-histochimique:

L'examen immuno histochimique a montré un marquage par les IgG4 au niveau de la vésicule biliaire et des ganglions avec un ratio IgG4/IgG >50%.

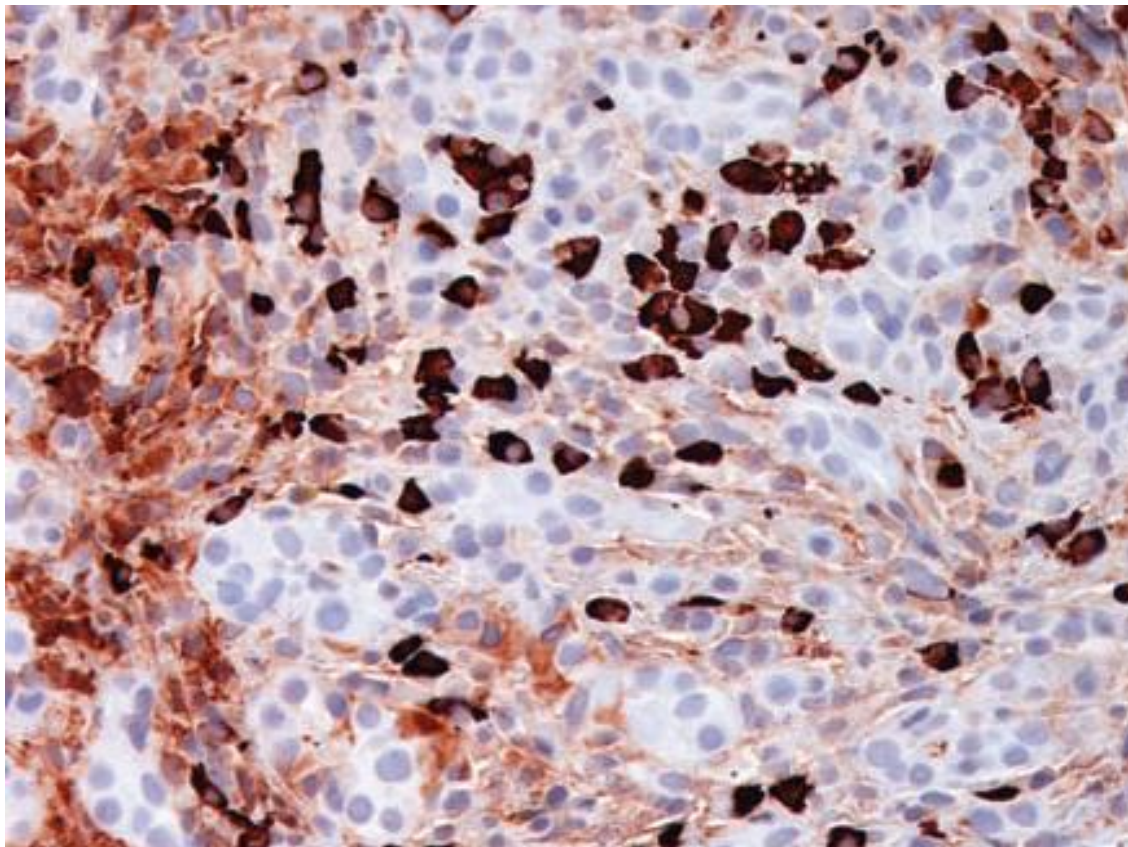


Figure 11 : Présence de plasmocytes IgG4 positifs par l'anti corps anti IgG4

*Conclusion :

Aspect morphologique et immuno-histochimique suggérant une maladie autoimmune à IgG4

La deuxième hospitalisation:

Le patient a été admis en service de médecine interne le 21/02/11 pour bilan de systématisation, et décision thérapeutique.

Le patient rapportait toujours une coloration jaune des téguments, urines foncées et selles épisodiquement décolorées, avec altération de l'état général et apyrexie.

I. Bilan biologique et histologique :

Une augmentation de la vitesse de sédimentation (140 mm à la première heure), les concentrations plasmatiques de la protéine C-réactive et du fibrinogène étaient normaux.

L'électrophorèse des protides: a montré un profil compatible avec une inflammation associée à une augmentation importante des gamma-globulines (protides totaux à 86 g/l (gamma=35,2%).

Les Sérologies des virus de l'hépatite de l'immunodéficience humaine ainsi que le TPHA-VDRL étaient négatives.

La numération formule sanguine de contrôle a objectivé une anémie normochrome normocytaire à 8,8g/dl, une hyperleucocytose à 10.300 éléments/mm³ à prédominance neutrophile.

La lipasémie et la glycémie étaient normales.

Le bilan rénal n'a pas objectivé d'insuffisance rénale (urée= 0,19g/l, créatinine=6,7 mg/l), la protéinurie de 24H est revenue négative.

Le dosage pondéral des IgG a montré une augmentation de ces dernières >41,6g/l (normale entre 5,4 et 18,22)

EPP + Immunoélectrophorèse + protéinurie de Bens Jones :

_Hypo albuminémie modérée

-Bloc beta gamma avec augmentation polyclonale très importante des immunoglobulines.

Les Anticorps anti nucléaires sont négatifs

Facteur rhumatoïde : Waaler rose >256UI /ml, Latex>256UI/ml

Dosage des IgG4 : 0,251g/l (25,1mg/dl) avec une normale entre 0,040 et 0,870 g/l (4-87mg/dl)

Les Anticorps anti anhydrase carbonique (non disponible).

Les Anticorps anti lactoferrine (non disponible)

Les Anticorps LKM1 anti muscle lisse à 40 avec normal <80

Le bilan thyroïdien : normal.

La biopsie ostéo-médullaire montre une moelle osseuse histologiquement normale.

La biopsie des glandes salivaires était normale.

II. Bilan radiologique:

1. L'échographie cervicale:

Les lobes droit et gauche sont de contours réguliers, d'échostructure homogène sans visualisation de lésions nodulaires bien circonscrite, nettement visible.

Présence d'un ganglion jugulo carotidien gauche faisant 5,4mm mal différencié.

Les glandes parotides et sous maxillaires sont sans anomalie.

2. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale :

Le patient a présenté un épisode d'hématémèse de faible abondance suite auquel il a bénéficié d'une FOGD.

La FOGD a montré une œsophagite stade I avec Gastrobulbite congestive et reflux biliaire, sans varices oeso-gastriques. Des biopsies ont été réalisées :

La Biopsie duodénale a objectivé une duodénite interstitielle chronique non spécifique sans atrophie villositaire, ni hyperplasie des cryptes avec lymphocytose intra-épithéliale estimée à 10-15%, sans parasitose ni signe histologique de malignité.

La biopsie antrale a montré une antrite chronique modérée, non atrophique, sévèrement active. Présence d'HP+++ avec absence de métaplasie ou de dysplasie.

La biopsie fundique a révélé une fundite chronique modérée, non atrophique, légèrement active, HP++, sans signe de métaplasie ou de dysplasie

3. La radiographie thoracique de face : était sans particularité

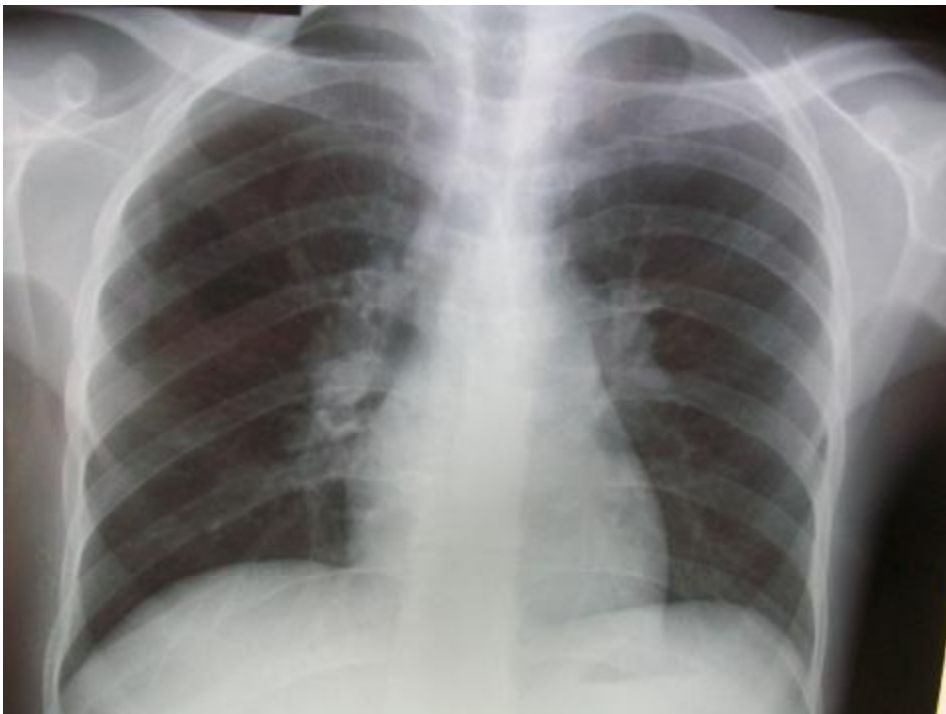


Figure 12

4. TDM thoracique :

Figure 13 : Présence de ganglions infra centimétriques à centre graisseux
Absence d'anomalie intra parenchymateuse, pariétale et pleurale avec
Dilatation des VBIH.



5. La Bili-IRM :

Épaississement circonférentiel diffus et régulier de la paroi de la VBP et des VBIH se rehaussant faiblement et tardivement après injection du Gado et responsable d'une sténose et de dilatation des VBIH qui présentent un aspect monoliforme tout en préservant un nombre satisfaisant des VBIH et sans image de lithiase intra biliaire.

Aspect IRM compatible avec une cholangite auto immune (épaississement circonférentiel diffus et régulier de la paroi de la voie biliaire principale, des voies biliaires intra hépatiques, se rehaussant faiblement et tardivement après injection).

Le Foie est de taille normale sans anomalies du signal et le Pancréas est de signal homogène dont la tête mesure 36mm d'épaisseur.



Figure 14 : Imagerie par résonance magnétique montrant une dilatation des voies biliaires intra hépatiques et de la VBP

Conclusion récapitulative

Patient de 21ans sans antécédents pathologiques notables notamment pas d'allergie connue, admis pour ictère cholestatique évoluant depuis une année et dont l'examen clinique a objectivé une hépato splénomégalie, avec ictère cutanéomuqueux et polyadénopathies.

Le bilan biologique a mis en évidence une cholestase, une cytolyse, une anémie normochrome normocytaire et une thrombopénie.

L'imagerie a objectivé une dilatation des VBIH et VBP avec coulée ganglionnaire s'étendant du hile hépatique jusqu'à la région Coelio -mésentérique et lombo-aortique.

Une laparotomie exploratrice a retrouvé des adénopathies. La vésicule biliaire et la voie biliaire principale sont siège d'un épaissement. Une cholécystectomie, une biopsie hépatique et une biopsie ganglionnaire ont été réalisées montrant à l'examen anatomopathologique, un infiltrat lymphoplasmocytaire diffus avec fibrose

dense, une veinulite oblitérante et un marquage des plasmocytes, à l'immunohistochimie, par anti-IgG4. Le diagnostic de maladie à IgG4 avec cholangite et cholecystite à IgG4 est retenu selon les critères du consensus asiatique 2010. L'atteinte ganglionnaire rentre aussi dans le cadre de cette pathologie.

Traitement :

Le patient a été mis sous Cortancyl à dose d'1mg /kg/jour avec traitement adjuvant avec une dégression après un mois à raison de 5mg/j pendant 2 semaines

L'évolution a été marquée par la régression de l'ictère et de l'asthénie et une régression biologique de la cholestase :

ASAT à 38 UI/L

ALAT à 158 UI/L

Gamma GT à 274 UI/L

DISCUSSION

I. Caractéristiques biologiques et histologiques

1. Les caractéristiques biologiques :

1.1 L'hypergammaglobulinémie :

La présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale a été la première caractéristique biologique mise en évidence dès 1961 chez des patients atteints de pancréatite sclérosante [2]. Celle-ci est retrouvée chez 80 % des patients du registre national français [96], Cela implique que dans 20 % des cas, le diagnostic de maladie à IgG4 était retenu sur une élévation du taux sérique d'IgG4, mais en l'absence d'hypergammaglobulinémie. En cas de suspicion clinique, un dosage des sous-classes d'IgG doit donc être réalisé. Une hypergammaglobulinémie supérieure à 20g/l et une élévation du taux global des IgG à plus de 1800mg/dl ont été rapportées aussi dans 59% à 76% des cas [70, 72] et 53 à 71% des cas [70.97] respectivement.

1.2 Le taux d'IgG4 :

Une élévation des IgG4 sériques est mise en évidence chez les patients atteints de PAI reliée aux IgG4. En 2001, Hamano et coll [5] avaient démontré qu'un taux sérique d'IgG4 supérieur à 135 mg/dl avait une sensibilité de 95% et une spécificité de 97% pour le diagnostic de PAI. Ce seuil a été retenu car, discriminant par rapport aux cancers pancréatiques, aux pancréatites chroniques calcifiantes, aux cirrhoses biliaires primitives, aux cholangites sclérosantes primitives et au SGS.

Cette élévation paraissait corrélée à l'activité de la maladie, puisqu'une diminution du taux d'IgG4 sérique était notée sous traitement [8,98] (sans pour autant qu'une normalisation soit obtenue chez la plupart des patients [99]), et qu'une réascension était notée en cas de rechute [99]. Néanmoins, des études plus récentes, avaient montré qu'un seuil comparable d'IgG4 à 140 mg/dl [95], avait une rentabilité diagnostique moindre avec une sensibilité de 76%, une spécificité de 93%

et une valeur prédictive positive de 36%. Ces taux passaient à 53%, 99% et 75% avec un seuil double de 280 mg/dl [75,95]. De plus, ces mêmes études ont retrouvé que des patients indemnes de PAI avaient un taux sérique élevé d'IgG4 dans 5 à 10% des cas ainsi que chez 10% des patients avec un cancer du pancréas pour un seuil de 140mg/dl et 1% pour un seuil à 280mg/dl[100,101,102],également au cours de pathologies diverses (allergiques [103], parasitaires [36] ou encore systémiques maladie de Castleman [104], Wegener [105], pemphigus vulgaire et foliacé [106,107]). Dans un travail réalisé sur une période d'un an au CHU de Marseille (Ebbo et al, en préparation), reprenant 646 dosages de sous-classes d'IgG, parmi les 60 patients présentant un taux d'IgG4 supérieur à 135 mg/dL, seulement 10 % présentaient une maladie à IgG4, Les autres étiologies étaient variables (pathologies auto-immunes, vascularites, infections, néoplasies et déficits immunitaires).

L'élévation des IgG4 sériques était plus importante dans le groupe porteur de maladie à IgG4 avec cependant l'existence d'une zone de chevauchement, rendant dans ce contexte la définition d'un seuil diagnostique difficile [6].Inversement, ce taux peut être normal chez des patients ayant une PAI, ou d'autres atteintes d'organes caractéristiques confirmées histologiquement [96].

Dans l'étude menée par Yoh zen et coll [108], sur 114 patients, parmi les 58 pour lesquels les résultats d'un dosage sérologique des IgG4 étaient disponibles ,50 (86%) ont montré une élévation des taux sériques d'IgG4. Cette concentration des taux sériques était significativement plus élevée chez le groupe ayant une atteinte au niveau de la tête et du cou, ainsi que chez le groupe avec atteinte systémique que dans les groupes avec atteinte hépatobiliaire, thoracique ou rétropéritonéale.

Ainsi, le dosage des IgG4 sériques a des limites et n'est donc pas suffisant pour le diagnostic de la maladie à IgG4 [75,100].

Le taux d'IgG4 est plus bas après quatre semaines de corticothérapie, suggérant qu'il s'agit d'un marqueur utile pour en évaluer l'efficacité, sous réserve d'un taux d'IgG4 sérique élevé initialement [109].

Ce taux pourrait permettre d'identifier les rechutes de la maladie en cas de réascension, si une normalisation du taux avait été obtenue sous traitement. Certains patients ne normalisent pas leur taux d'IgG4 à l'issue de la corticothérapie mais une minorité d'entre eux rechutent. Le caractère prédictif de rechute d'un taux élevé d'IgG4 avant traitement est débattu [100].

Ce taux était négatif chez notre malade.

1.3 Les autres sous classes d'Immunoglobulines :

L'analyse des autres sous-classes d'IgG est une donnée rarement disponible dans la littérature, Dans une série japonaise de sialadénite associée aux IgG4 [6], ce sont les IgG2 qui paraissaient augmentées parallèlement aux IgG4. Pour ce qui est des autres isotypes, les IgA étaient normales, les IgM normales ou basses. Un travail récent rapporte une diminution des IgA et des IgM au cours de la PAI [110]. Une élévation des IgE est fréquente [22, 111], faisant évoquer par certains une association à l'atopie.

1.4 Les auto anticorps :

Les anticorps anti nucléaires ont été observés dans 43% à 75% des cas et le facteur rhumatoïde dans 13 à 30% des cas, [112, 72, 113,114].

La recherche d'anticorps spécifiques de la PAI a fait l'objet de plusieurs recherches. Parmi les auto anticorps retrouvés, les anticorps anti-inhibiteur de la trypsine sécrétoire pancréatique [75] présents chez 50% des patients atteints de PAI [115], antilactoferrine [75], anti-anhydrase carbonique de type II [78, 100] et IV ont été détectés chez la plupart des patients ayant une PAI, ou encore anti-trypsinogène [116], avec des sensibilités variables, et une spécificité mal évaluée. La présence des

anticorps anti muscles lisses a aussi été rapportée [117]. Néanmoins, aucun de ces auto anticorps n'avait de valeur prédictive du diagnostic de PAI supérieur à celle des IgG4.

D'un autre côté, la combinaison du dosage sérique des IgG4, à celui des auto anticorps anti nucléaires et du facteur rhumatoïde augmenterait modestement la sensibilité mais réduirait significativement la spécificité diagnostique. Ainsi, le dosage de ces auto anticorps n'est pas recommandé à visée diagnostique [75].

D'autres Anticorps ont été mis en évidence dans la PAI avec pour l'instant un intérêt limité en pratique courante [118]. Des Anticorps anti Plasminogen Binding Protein (PBP) ont été décrits chez des patients porteurs d'une PAI y compris de type 2, forme dans laquelle classiquement le taux d'IgG4 sérique n'est pas élevé. Des Anticorps anti-trypsinogène de type PRSS1, PRSS2 ont également été rapportés [95].

1.5 Autres :

Parmi les autres anomalies biologiques, on notera la possibilité d'un syndrome inflammatoire chez une certaine proportion de patients (52 % des patients dans le registre national français [96, 119]), généralement modéré [120].

Une hypocomplémetémie est observée chez certains patients essentiellement porteurs d'une atteinte rénale, malgré l'absence d'activation de la voie classique du complément par les IgG4, [121,114].cette hypocomplémetémie semble constituer un critère d'activité de la maladie du fait de la normalisation observée sous traitement. Celle-ci pourrait être en rapport avec l'activation de la voie classique du complément par des complexes immuns circulants de type IgG1 [122], dont la clairance pourrait être modifiée par les IgG4 via une interaction Fc-Fc (activité « facteur rhumatoïde atypique » spécifique aux IgG4) [123].

L'étude de la numération formule sanguine peut montrer Une hyper éosinophilie, également rapportée chez certains patients [89].

Les caractéristiques biologiques des 25 patients du registre national français [96] et de 64 patients d'une série japonaise [6] sont résumées dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques de deux séries de littérature [6]

	Ebbo et al.	Masaki et al.
Référence	[96]	[22]
Nombre de cas	25	64
Pays	France	Japon
Gammaglobulines (moyenne)	25,5 g/L (N < 14,2 g/L)	29,6 g/L (N < 17 g/L)
IgG4(moyenne)	7,2 g/L (N < 1,35 g/L)	7,0 g/L (N < 1,35 g/L)
IgG1(moyenne)	12,1g/L (N :4,9-11,4g/L)	11,5g/L(N :3,2-7,5g/L)
IgG2(moyenne)	4g/L (N :1,5-6,4g/L)	7,9g/L(N :2,1-7,5g/L)
IgG3(moyenne)	1,1g/L(N :0,2-1,1g/L)	0,6g/L(N :0,07-0,8g/L)
IgA(moyenne)	2,05g/L(N :0,8-2,5g/L)	1,95g/L(N :1,1-4,1g/L)
IgM(moyenne)	0,78g/L(N :0,55-1,5g/L)	0,63g/L(N :0,3-2,2g/L)
AcAN(1/100)%	16	23
Anti-SSA/SSB+(%)	0/0	2/0
Hypocomplémentémie(%)	56	58
IgE élevées (%)	40	ND
CRP élevée (%)	52	ND

AcAN : anticorps antinucléaires ND : non disponible.

2. les caractéristiques anatomopathologiques :

Le diagnostic anatomopathologique des organes atteints constitue la plaque tournante du diagnostic, ainsi que pour faire la part avec ses principaux diagnostics différentiels.

2.1 Les données macroscopiques :

L'aspect macroscopique n'a pas été assez décrit dans la littérature, vu que l'étude histologique était faite sur des biopsies. Ainsi l'organe touché présentait une tuméfaction diffuse ou focale, en pseudotumeur [125], la présence de fibrose donne à la lésion un aspect ferme et sclérotique.

2.2 Les données histologiques :

La principale caractéristique histologique de la maladie à IgG4 est l'infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire présent chez tous les patients.

Une autre caractéristique histologique est la fibrose extensive et mutilante, dite « storiforme » (aspect « ruisselant » avec aspect ondulé des noyaux fibroblastiques [126,127]). Cette fibrose n'était pas mise en évidence sur les biopsies ganglionnaires et les glandes salivaires de petites tailles, à l'inverse des dacryoadénites où la fibrose collagénique est dense [108].

D'autres lésions peuvent être présentes, dont la plus fréquente est la phlébite oblitérative [128](retrouvée surtout au niveau des lésions pancréatiques et de fibrose rétropéritonéale, absente chez des patients avec dacryoadénite et atteinte pulmonaire sans pseudotumeurs [108],l'atteinte oblitérative artérielle est retrouvée essentiellement dans le poumon [129,130,108]

L'infiltration aux éosinophiles (rapportée dans le pancréas [131], les adénopathies [104] et la FRP [132]) est retrouvée chez 50 à 60 % des patients tous tissus confondus [108].

Les follicules lymphoïdes tertiaires avec centre germinatif sont communément rencontrés au niveau des glandes salivaires [132] et des adénopathies [134].

Ces lésions élémentaires histologiques correspondent aux descriptions anatomopathologiques de pseudotumeurs inflammatoires, de tumeurs myofibroblastiques, de granulomes plasmocytaires ou encore de fibroscléroses multifocales [1].

Tableau 4 : Le tableau suivant résume les caractéristiques histologiques de quatre séries de littérature [6] :

	Ebbo et al.	Masaki et al.	Zen et al.	Neild et al.
Référence	[96]	[22]	[108]	[1]
Nombre de cas	25	64	114	12
Pays	France	Japon	Japon	Royaume-Uni
Organes biopsiés	Pancréas, rein, ADP, GS, GL, foie, VB, FRP, méninge, plèvre, thyroïde	GS	GS, GL, poumon, plèvre, sein, pancréas, rein, ADP, foie, VoB, FRP, aorte, méninge, nerf, prostate	FRP, foie, Côlon, rein
Fibrose	80%	+++	++ (sauf ADP et GS)	+++
Infiltrat lymphoplasmocytaire	92%	+++	92 à 100%	100%
Infiltrat plasmocytes IgG4+	83%	++	94% :ratio>50%	<20à>50/C FG
Follicules lymphoïdes	52%	++	++ (GS et GL++)	75%
Autres	Atypies chez 2 patients : Plasmocytes IgG4+ et IgG3+ (rein, ADP) et plasmocytes IgGA+ (rein)	Absence de lésions lympho épithéliales (#SGS)	Veinulite++ (sauf GL et poumon), PNEo : 50 à 60%, granulomes chez 8 patients	Veinulite : 58%, PNEo : 33%

2.3 Les données immunohistochimiques :

L'infiltrat lymphoplasmocytaire est constitué de lymphocytes T CD4+ et CD8+ polyclonaux [135]. L'infiltrat plasmocytaire est polyclonal constitué de façon prédominante par des plasmocytes IgG4+ [18]. Certains plasmocytes IgG4+ peuvent être détectés dans plusieurs maladies inflammatoires : maladie de Castleman [120], ténosynovite rhumatoïde ou encore lésions de la cavité orale [136], la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, et les tumeurs cutanées bénignes ou malignes [136]. Cependant, l'infiltration diffuse de nombreuses IgG4 est caractéristique de la maladie à IgG4.

Le seuil est variable selon les auteurs et les organes étudiés (au cours de l'atteinte pancréatique, avec un seuil retenu > 10 à 50 plasmocytes IgG4+/CFG) [137,138]). Pour le quantifier, plusieurs échelles semi-quantitatives ont été proposées. Actuellement, on retient la valeur de 50 plasmocytes IgG4+/CFG [138] qui a une sensibilité de 70 % et une spécificité de 100% pour le diagnostic de PAI. En outre, il a été suggéré que l'élévation du ratio IgG4 + /IgG + est utile pour distinguer les conditions inflammatoires liées aux IgG4 de celles non liées aux IgG4. Des études antérieures ont révélé que la plupart des patients avec maladie à IgG4 avaient un ratio IgG4/IgG de plus de 30% [139, 15]. En revanche, le ratio était inférieur à 10% en cas d'autres pathologies.

La définition exacte de ce ratio reste encore controversée. En effet, le seuil retenu est variable aussi selon les auteurs et l'organe étudié [22,108].

Tableau 5 :

Les valeurs proposées dans la littérature d'IgG4 et du ratio IgG4/IgG :

Référence	n	organe(s) concerné(s)	seuil retenu
Zhang et al [137]	29	pancréas	>10plasmo IgG4+/CFG
Kojima et al [135]	51	pancréas	>20plasmo IgG4+/CFG
Kamisawa et al[11]	revue	pancréas	>30plasmo IgG4+/CFG
Dhall et al [138]	25	pancréas	>50plasmo IgG4+/CFG
Masaki et al [22]	64	glandes salivaires	ratio plasmo IgG4+/IgG+ >50%
Kitagawa et al [16]	12	glandes salivaires	ratio plasmo IgG4+/IgG+ >45%
Zen et al [18]	9	PTI pulmonaires	ratioplasmoIgG4+/IgG+ >45%
Cheuk et al [106]	12	ganglions	ratioplasmoIgG4+/IgG+ >40%
Zen et al[108]	114	divers	ratio plasmoIgG4+/IgG+ >30%
Zen et al[141]	17	FRP	ratio plasmo IgG4+/IgG+ >30%

n : nombre de patients étudiés en immunohistochimie ; plasmo : plasmocytes ; CFG :
 champ à fort grossissement ; PTI : pseudotumeur inflammatoire

FRP : fibrose rétro péritonéale.

II. Les critères diagnostiques de la maladie à IgG4 :

De nombreux critères diagnostiques ont été proposés rendant compte des limites encore floues de cette maladie ; à ce jour, il n'existe pas de critères validés pour le diagnostic de la maladie à IgG4. La plupart des critères diagnostiques proposés concernent la pancréatite auto-immune. Parmi ces critères :

Les critères asiatiques : au Japon, les critères d'Okasaki [142] en 2002 puis révisés en 2006 [143] puis en Corée [144]. Des critères issus d'un consensus asiatique ont été proposés en 2008 [145]. Récemment ont été proposés des critères diagnostiques, par le comité japonais de recherche sur « la maladie systémique sclérosante associée aux IgG4 ». Ils regroupent des critères cliniques, biologiques et histologiques (tableau III).

Les critères nord américains « HISORTs » ont également été proposés par l'équipe de la Mayo Clinic en 2007 [146].

Ces critères ont également été adaptés pour le diagnostic de cholangite sclérosante associée aux IgG4 [147].

Critères d'Okasaki 2006 : [143]

1. Sténose diffuse ou segmentaire du canal pancréatique avec irrégularité de la paroi associée à une hypertrophie du pancréas sur l'imagerie [échographie, TDM, IRM].
2. Élévation des IgG sériques ou hypergammaglobulinémie polyclonale ou élévation des IgG4 sériques ou AAN ou FR.
3. Fibrose interlobulaire avec prédominance d'un infiltrat lymphoplasmocytaire de la région périductale et parfois follicules lymphoïdes dans le pancréas.

Le diagnostic est retenu si association de critères 1+2 ou 1+3. Nécessité d'exclure une maladie néoplasique du pancréas ou des voies biliaires.

Tableau 6 : Critères HISORt 2007 [146]

Groupes	Critères
Groupe A	Présence d'un ou deux critères suivants :
	Infiltrat lymphoplasmocytaire péricanalaire associé à de la fibrose et des thromboses veineuses (sur pièce de résection pancréatique ou biopsie)
	Plus de 10 cellules avec immunomarquage avec l'Ac anti-IgG4+ /HPF sur l'infiltrat pancréatique
Groupe B	Présence de tous les critères suivants
	Tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique montrant un pancréas augmenté de taille avec retard de prise de contraste
	Irrégularité des canaux pancréatiques sur pancréatographie
	Élévation des IgG4 sériques
Groupe C	Présence de tous les critères suivants
	Maladie pancréatique de cause indéterminée après exclusion d'un cancer pancréatique
	Élévation des IgG4 sériques et/ou immunohistochimie anti-IgG4+ dans d'autres organes atteints
	Amélioration ou disparition des anomalies pancréatiques et/ou extrapancréatiques sous corticothérapie

Tableau 7 : Critères 2008 [91]

Critères I	1 : hypertrophie du pancréas diffuse ou segmentaire avec masse en son sein ou anneau hypodense
	2 : sténose diffuse, segmentaire ou focale du canal pancréatique souvent associée à une sténose des voies biliaires
Critères II	1 : élévation des IgG4 sériques ou des IgG
	2 : présence d'auto-Anticorps
Critères III	1 : infiltrat lymphoplasmocytaire avec fibrose et infiltrat riche en plasmocytes IgG4

Le diagnostic est retenu si critères I+II1 ou II2 ; ou III seul.

Tableau 8 : critères 2010 pour la maladie à IgG4 [91]

Critères I	Hypertrophie diffuse, focale ou nodulaire d'un ou plusieurs organes
Critères II	Élévation du taux d'IgG4 sériques > 1,35 g/L
Critères III	Caractéristiques histopathologiques
1	infiltrat lymphoplasmocytaire et fibrose sans polynucléaires neutrophiles
2	infiltrat riche en plasmocytes IgG4+ avec un ratio plasmocytes IgG4+/IgG > 40 % ou infiltration >10/CFG
3	fibrose storiforme
4	thromboses in situ

Diagnostic de maladie à IgG4 retenu si : I+II; ou I+III1 et III2 ; ou II+III1 et III2 ; ou III1 +2+3+4.

Dans tous les cas, les diagnostics suivants auront dû être éliminés : néoplasie évolutive au sein du/ou des organes atteints (cancer solide, lymphome), autres pathologies pouvant mimer un tableau clinique similaire (syndrome de Gougerot-Sjögren, cholangite sclérosante primitive, maladie de Castleman) [6].

La tendance actuelle serait donc de s'orienter vers ce type de critères diagnostiques pour le diagnostic de maladie à IgG4. Ces différents critères restent à être validés dans le cadre d'études ultérieures. Cependant, la rareté de cette affection, l'hétérogénéité des populations étudiées et des atteintes d'organes, la difficulté à définir un ou des groupes contrôles ainsi que l'absence de gold standard biologique et histologique sont autant d'écueils à l'établissement de tels critères [6].

Programme de recherche pour le ministère de la Santé, et bien-être au Japon,

l'équipe de maladie à IgG4 [17] ont proposé des caractéristiques évocatrices de cette
maladie

Les caractéristiques cliniques très évocatrices de maladie à IgG4 :

1. gonflement symétrique des glandes lacrymales, parotides, ou sous-maxillaires.
2. Pancréatite auto-immune
3. Pseudotumeur inflammatoire
4. La fibrose rétropéritonéale
5. Suspicion de maladie de Castleman

Les données de laboratoire hautement suggestifs de maladie à IgG4 :

1. Sérum IgG4 (135 mg / dl)
2. IgG4 / IgG >40% dans la biopsie.

Les caractéristiques cliniques évocatrices de maladie à IgG4 :

1. Tuméfaction unilatérale d'au moins une glande lacrymale, parotide, ou sous-maxillaire.
2. Pseudotumeur orbitaire
3. La cholangite sclérosante
4. La prostatite
5. pachyméningite hypertrophique
6. Pneumopathie interstitielle
7. Néphrite interstitielle
8. Thyroïdite / hypo-fonction de la thyroïde
9. Hypophysite
10. Anévrisme inflammatoire

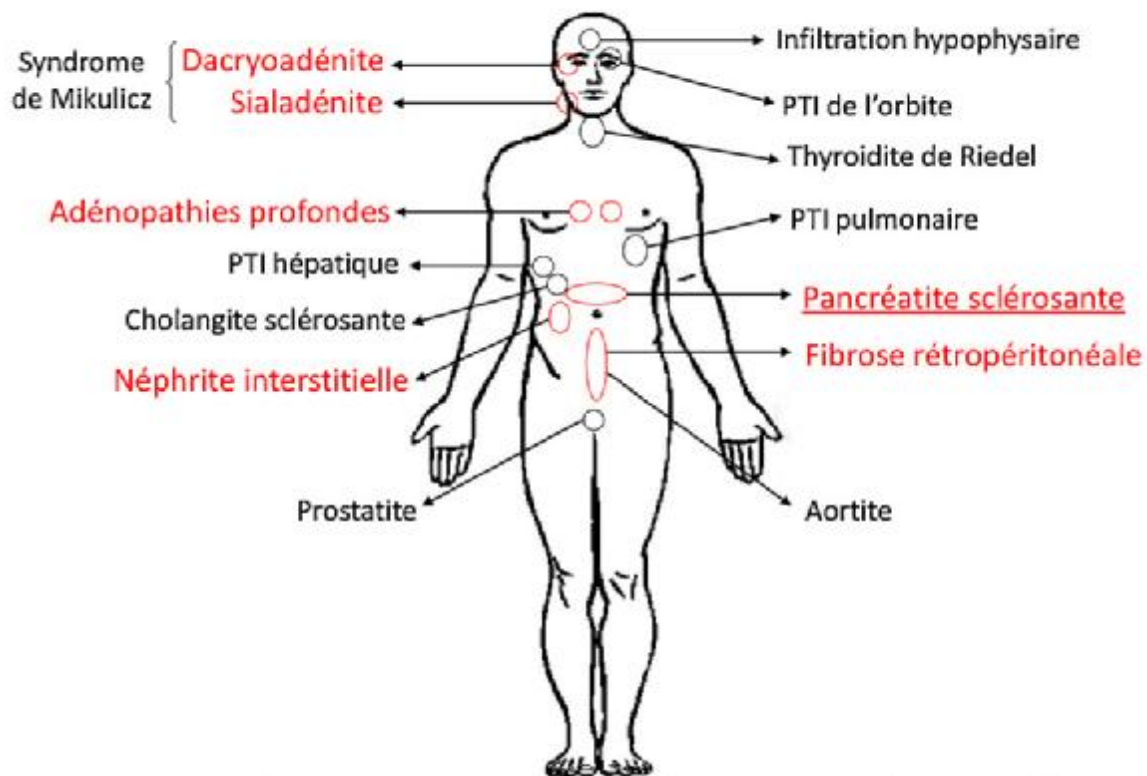
Les données de laboratoire évocatrices de maladie à IgG4 :

1. Hypergammaglobulinémie d'origine inconnue.
2. Hypocomplémentémie ou l'existence de complexes immuns
3. Augmentation des IgE ou des éosinophiles

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET ATTEINTES D'ORGANES

La maladie à IgG4 est caractérisée par la survenue d'une ou plusieurs atteintes fibro inflammatoires d'organes chez un même patient. En cas d'atteintes multiples, celles-ci peuvent être présentes de manière synchrone au diagnostic, ou encore apparaître de manière métachrone successivement au cours de l'évolution [6].

Atteintes d'organes au cours du syndrome d'hyperIgG4



PTI=pseudo-tumeur inflammatoire; les atteintes les plus fréquemment rapportées sont signalées en rouge

Figure 15 : Atteintes d'organes au cours de la maladie à IgG4 [6].

1. Pancréatite auto immune (PAI) (type 1)

L'atteinte pancréatique représente la première atteinte d'organe rapportée dans la littérature.

De récentes études, ont différencié deux types de PAI 1 et 2 :

La pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire (LPSP) correspond au phénotype de pancréatite auto-immune dite « de type 1 », associée aux IgG4, par opposition à la pancréatite auto-immune « de type 2 », ou pancréatite ductocentrique idiopathique (IDCP), qui présente des caractéristiques spécifiques [148]. Après un long débat à propos des critères diagnostiques de la PAI, la pancréatite associée aux IgG4 a été définie comme étant une PAI de type 1 [91].

Des critères diagnostiques, regroupant des données cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques ont été proposés en Asie [143], ainsi qu'en Amérique du Nord (critères « HISORTs » de la Mayo Clinic : critères histologiques, d'imagerie, sérologiques, l'existence d'autres atteintes d'organes extra pancréatiques et réponse au traitement par stéroïdes) [149].

Dans ce travail on désignera par PAI toute PAI de type 1.

1.1 Manifestations cliniques :

La PAI prédomine chez les sujets âgés [150], dans la série de Kamisawa et coll, l'âge moyen était de 68,3 ans avec un sexe ratio homme/femme de 4/1, dans une série Coréenne, l'âge moyen était de 59,1ans avec un sexe ratio homme/femme de 15/2 [98]. Il n'y a pas de signes spécifiques à la pancréatite auto immune (PAI IgG4), Elle se présente cliniquement par une forme « pseudo tumorale » progressive, avec ictère cutanéomuqueux (65% [98], 86% [151]) ; orientant faussement le clinicien vers une cause néoplasique qui constitue le principal diagnostic différentiel [6]. Une insuffisance pancréatique endocrine avec diabète généralement de type 2 est retrouvé dans (41% [152] ,76% [98]) des cas. La présence d'une ou plusieurs

atteintes cliniques extra pancréatiques associées peut également constituer un élément d'orientation diagnostique important [6] incluant la tuméfaction de glandes salivaires due à une sialadénite sclérosante qui s'accompagne en général d'anticorps anti SSA et SSB négatifs, l'hydronéphrose due à la fibrose rétro-péritonéale, et les adénopathies[105].

La présence de calculs pancréatiques a été rapportée dans quelques cas [143].

1.2 Manifestations radiologiques :

Du point de vue radiologique, on retrouve une tuméfaction diffuse ou localisée du pancréas

*Echographie :

La lésion est hypoéchogène, avec parfois des tâches échogènes dispersées [153, 154].

Un rétrécissement de la paroi des voies extra hépatiques ou de la vésicule biliaire est parfois retrouvé sur les images échographiques ou sur écho-endoscopie [155,156].



Figure 16: Image échographique montrant un pancréas en saucisse [157]

*TDM :

Un œdème diffus du pancréas, dit en "saucisse", rehaussé au temps tardif par le produit de contraste est associé à une "pseudo-capsule" hypodense péri pancréatique, témoin de l'atteinte inflammatoire et fibrosante du tissu adipeux péri pancréatique [7].

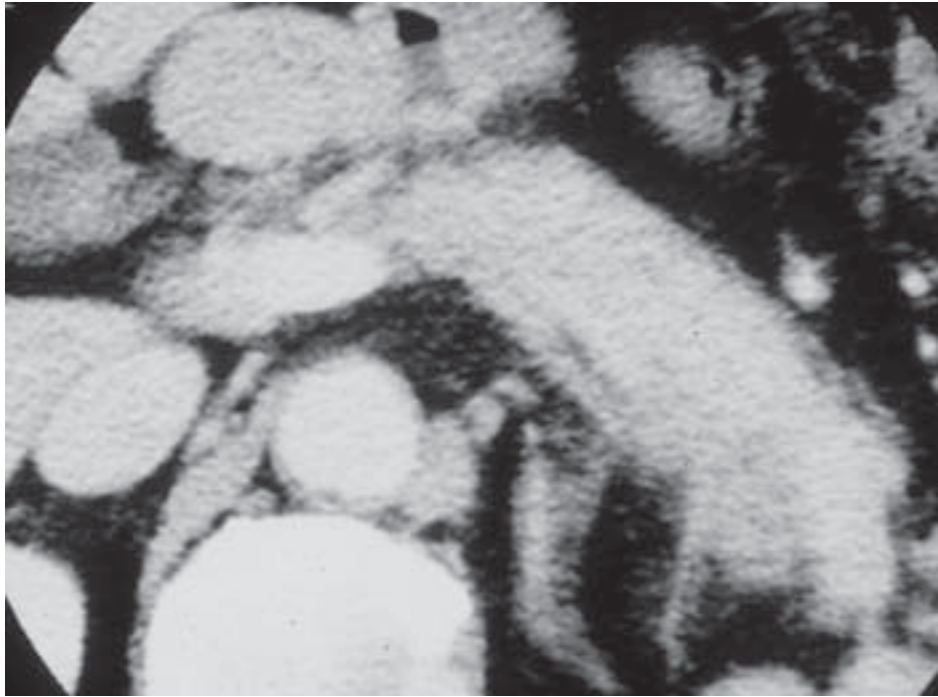


Figure 17 : Elargissement diffus du pancréas montrant un rehaussement retardé sur la tomodensitométrie [158]

*IRM :

Élargissement diffus ou localisé du pancréas avec hypo intensité en T1 et hyper intensité en T2 avec hypo intensité du tissu adipeux péri pancréatique (pseudo capsule) [154; 159]

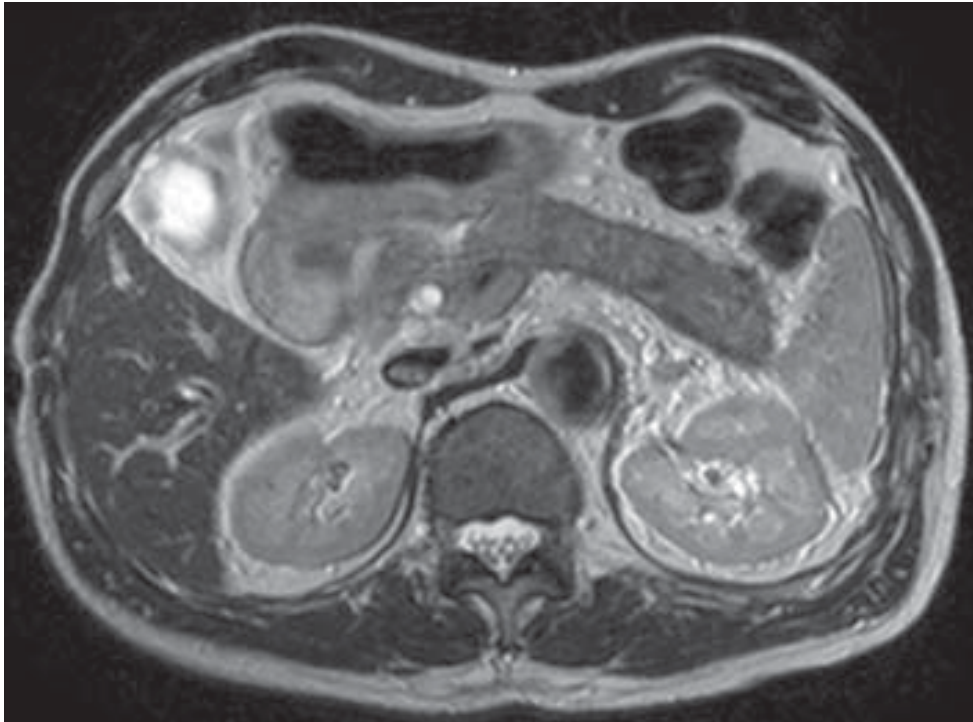


Figure 18 : Une image hypointense d'une pseudo-capsule entourant un pancréas tuméfié en T2 sur IRM [158].

*Cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique

Sténose irrégulière et diffuse (aspect habituellement moins focalisé qu'au cours d'un cancer pancréatique) du canal de wirsung [160, 153]

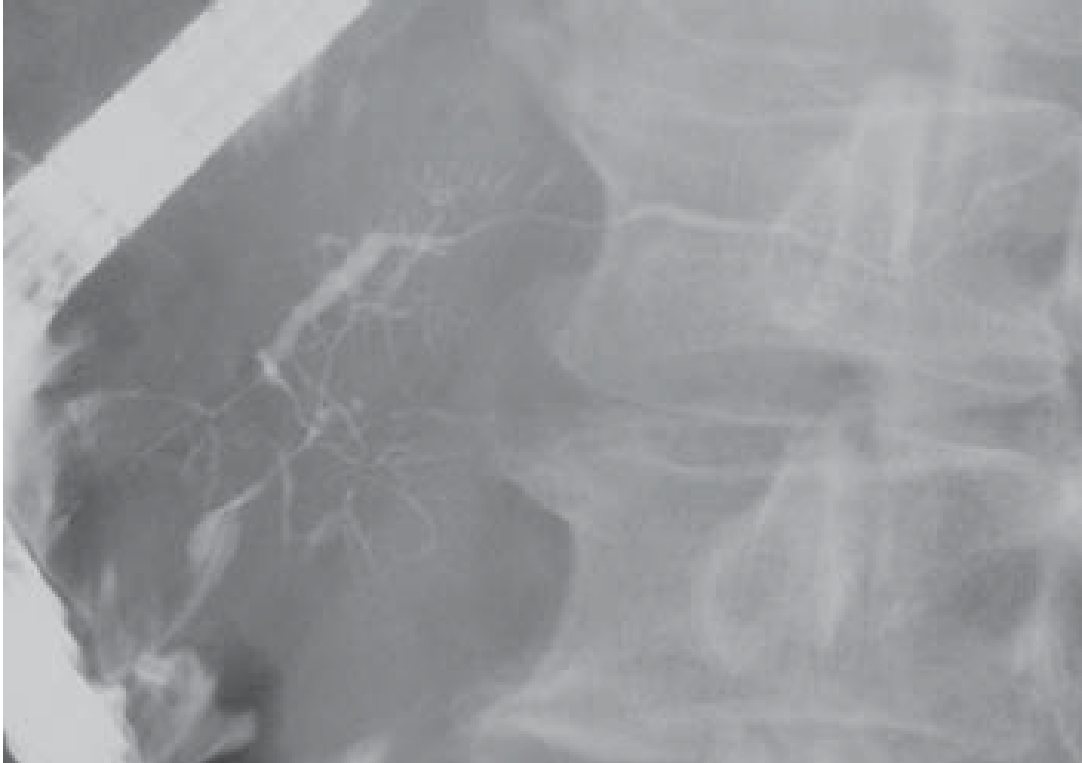


Figure 19 : Rétrécissement irrégulier diffus du canal pancréatique principal sur pancréatographie rétrograde endoscopique [158].

*Angiographie :

Montre parfois un encastrement des artères péri pancréatiques et une sténose de la veine porte [153,161].

1.3 Aspect histologique et immuno-histochimiques:

Macroscopiquement :

La pancréatite auto immune est plus fréquemment observée au niveau de la tête du pancréas.

C'est une lésion grisâtre, mal limitée, qui infiltre la tête du pancréas dans 70% des cas, avec une perte complète de l'architecture lobulée normale du parenchyme pancréatique. Plus rarement elle est diffuse ou multifocale. Elle ne s'accompagne ni de calculs, ni de pseudokystes. [162]

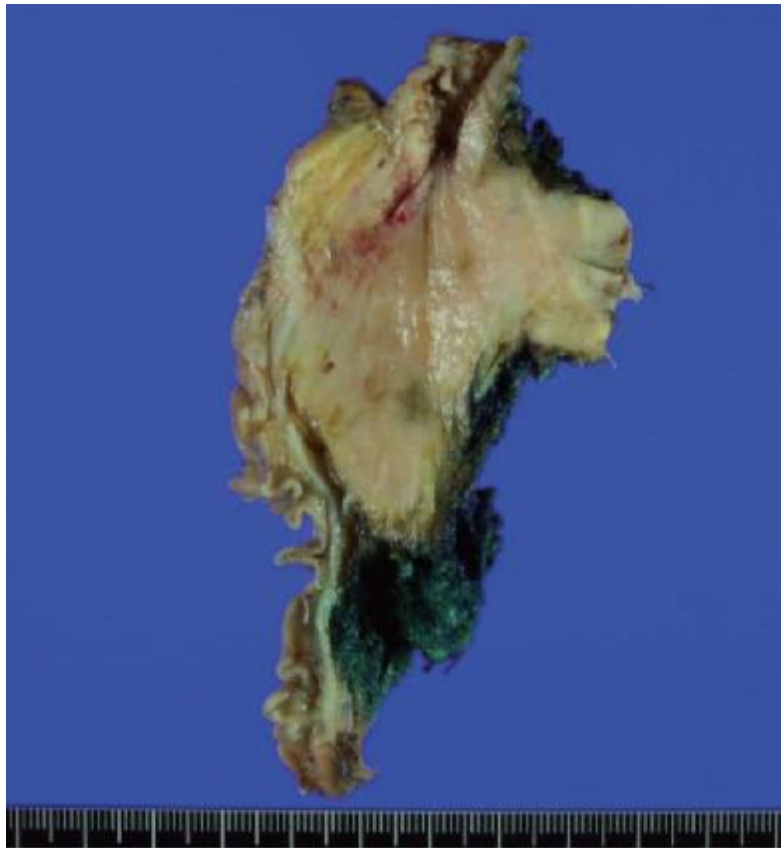


Figure 20 :

Image macroscopique montrant une lésion ferme, mal définie dans la tête du pancréas (flèche) avec surface de coupe scléreuse jaune-beige. La lésion s'étend dans la graisse péri-pancréatique [194]

L'histopathologie :

Le diagnostic histologique de la pancréatite auto immune à IgG4 repose sur l'identification d'une pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire (LPSP) [6]. Le diagnostic de la PAI, sur des biopsies ou des aspirations écho-guidées est souvent difficile vu la petite taille des échantillons[158], par contre les biopsies au Tru-cut peuvent tout à fait être contributives.

Le constat est caractérisée par :

1/Un infiltrat inflammatoire, dense interlobulaire sans destruction de l'épithélium ductulaire cet infiltrat se compose principalement de lymphocytes et de plasmocytes avec la formation occasionnelle de follicules lymphoïdes [162] . La composante plasmocytaire peut s'accompagner de quelques polynucléaires éosinophiles mais sans polynucléaire neutophile. Des lésions de névrite ou de périnévrite sont fréquentes. Dans 80% des cas, l'atteinte inflammatoire s'étend à la partie distale, intra pancréatique de la voie biliaire et à la vesicule biliaire.

2/Une fibrose importante "fibrose storiforme " [6] est généralement diffuse et dense, mais peut devenir lâche avec un œdème du stroma [158], elle est centrée par les canaux et les veines. Elle est également présente dans la graisse péri pancréatique [162].

Les cellules acineuses sont plus ou moins remplacées par des cellules inflammatoires et de la fibrose et l'architecture lobulaire du pancréas est presque perdue.

3/A un stade avancé, des lésions de vénulite ou plus rarement d'artérite oblitérante, sont observées de façon quasi systématique. [162].

Les caractéristiques histologiques devraient permettre le diagnostic positif de cette entité mais les difficultés d'avoir des échantillons représentatifs rend la tâche du pathologiste difficile sur de petits prélèvements.

Immunohistochimie :

La caractéristique de la PAI est de comporter un nombre particulièrement élevé de plasmocytes IgG4 positifs mis en évidence par étude immunohistochimique . Cette infiltration n'est pas observée dans la pancréatite chronique alcoolique ni dans le cancer du pancréas [158].

Les petits lymphocytes impliqués dans la réaction inflammatoire sont essentiellement des lymphocytes T, CD4 et CD8 positifs.

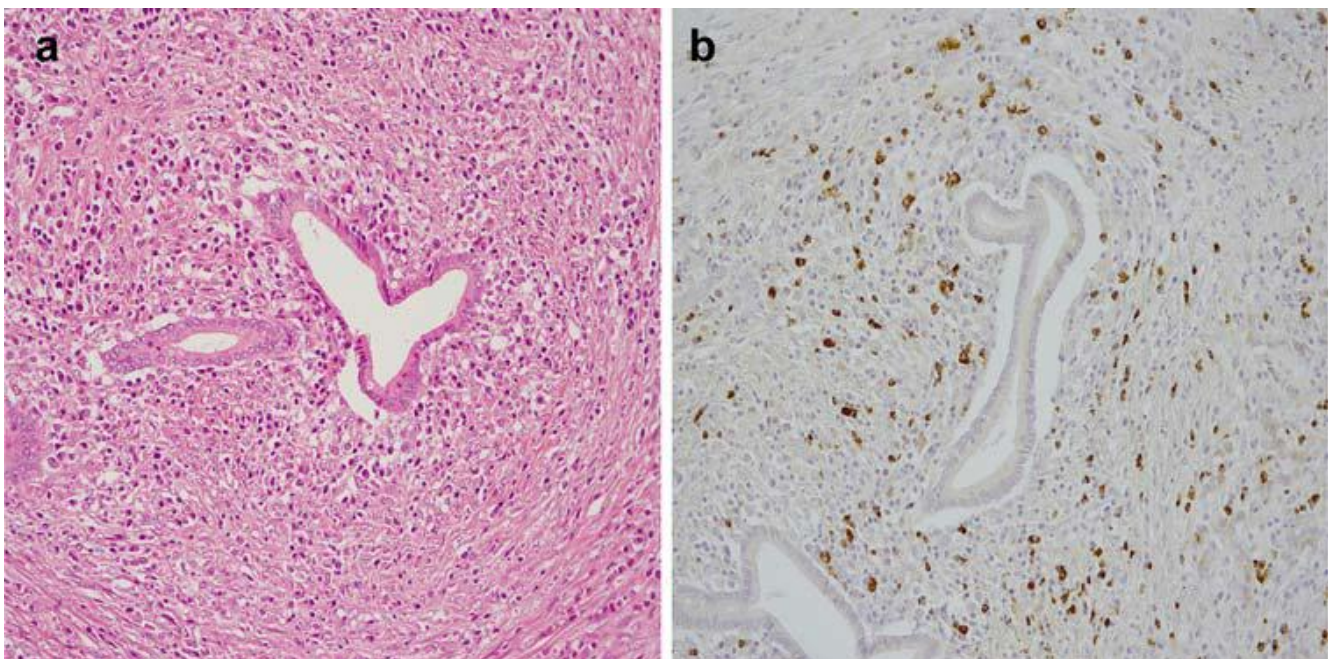


Figure 21 : La coloration H & E (a) de l'échantillon pancréatique montre des signes caractéristiques de pancréatite lymphoplasmocytaire sclérosante (LPSP), montrant une fibrose 'storiforme' avec une infiltration massive de cellules plasmocytaires et des lymphocytes. (b) L'immunohistochimie pour l'IgG4 montre la présence de plusieurs cellules plasmocytaires IgG4-positives [158].

1.4. Diagnostic différentiel clinique et radiologique:

1.4.1 Adénocarcinome pancréatique :

La principale pathologie qui doit être différenciée de la PAI est le cancer du pancréas. Les deux pathologies ont les mêmes aspects cliniques, tels que l'âge avancé, l'ictère, le développement de diabète sucré et l'élévation de marqueurs tumoraux [153]. Radiologiquement, la tuméfaction focale du pancréas, le « signe double conduit », représentant les sténoses dans les deux voies biliaires et pancréatiques, ainsi que les anomalies angiographiques peuvent parfois être vues à la fois dans le cancer du pancréas et dans la PAI. Rappelons que les sténoses tumorales sont habituellement très courtes et abruptes. Fait caractéristique, le canal pancréatique n'est habituellement pas dilaté en amont des formations pseudo-tumorales ou de la sténose. Cet argument est essentiel pour remettre en cause le diagnostic de tumeur maligne [163]. Le dosage des IgG4 sériques est un moyen important pour différencier entre cancer et PAI

1.4.2 Pancréatite auto immune de type 2 :

Le terme PAI type 2 a été recommandé dernièrement par la conférence de consensus d'Honolulu 2009.

Elle diffère de la PAI de type I, par plusieurs aspects :

Elle se développe chez des sujets en moyenne plus jeunes (40 ans) et sans prédominance masculine. Elle est plus fréquente aux Etats-Unis et en Europe, elle est rare dans les pays asiatiques. De plus elle est rarement associée à d'autres pathologies auto immunes. Elle est, en revanche, associée à la rectocolite ulcéro-hémorragique dans 30% des cas.

La sérologie pour IgG4 est en général négative.

Son aspect radiologique et son excellente réponse aux stéroïdes sont tout à fait superposables à ceux de la PAI I. [162]

1.5 Diagnostics différentiels histologiques :

1.5.1 Adénocarcinome pancréatique :

L'immunomarquage aux IgG4 des échantillons biopsiés dont la papille duodénale de patients porteurs de PAI peut étayer le diagnostic de cette dernière [164]. Bien que l'amélioration des résultats cliniques sous corticothérapie peut être utile dans le diagnostic différentiel, leur administration doit être prudente afin de ne pas passer à côté d'un cancer du pancréas [158].

1.5.2 Pancréatite auto immune de type 2 :

Du point de vue morphologique, si l'on retrouve des lésions de veinulite oblitérante, un infiltrat lympho-plasmocytaire et une fibrose storiforme, les lésions sont très clairement ductulaires avec peu ou pas d'inflammation dans le tissu pancréatique interlobulaire. Elles se caractérisent également par un infiltrat à polynucléaires neutrophiles assez dense, responsable de lésions de l'épithélium ductulaire pancréatique à type de décollement ou de destruction [162]

Dans notre cas, le malade n'a pas présenté de signe clinique de pancréatite et l'aspect TDM n'a pas montré d'anomalie du parenchyme pancréatique.

2. L'atteinte hépatobiliaire à IgG4 :

2.1 La cholangite sclérosante

Une atteinte de la voie biliaire principale à type de cholangite sclérosante peut être associée à l'atteinte pancréatique chez une proportion importante de patients avec PAI (jusqu'à 79 % des patients avec PAI [6], dans sa forme distale, elle peut être considérée comme une lésion secondaire à la PAI mais il existe des formes proximales voire intra hépatiques, qui doivent être considérées comme une pathologie à part entière [163]. Cependant, cette atteinte de la voie biliaire principale (IgG4-SC) peut être présente de façon isolée, en l'absence de toute atteinte pancréatique [165]. Il se pose alors le problème du diagnostic différentiel avec une cholangite sclérosante primitive .

2.1.1 Manifestations cliniques :

Le nombre d'homme touché est plus important que celui des femmes, avec un âge compris entre 6ème et 7ème décade [142]. La présentation clinique classique est constituée d'un ictère cutanéomuqueux [211], de douleurs abdominales et d'amaigrissement [6], l'association à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou à un cholangiocarcinome n'est pas retrouvée au cours de l'IgG4-SC [166]

Une élévation des IgG4 sériques est notée chez les malades avec IgG4 -SC [142], cependant celle-ci n'est pas spécifique (12 % des patients avec CSP [167]).

2.1.2 Aspects radiologiques :

L'aspect cholangiographique :

Récemment divisé en quatre types [168], peut se rapprocher de celui observé lors d'un cancer pancréatique, d'une CSP ou encore d'un cholangiocarcinome [168]. Cette classification est basée sur le niveau de sténose des voies biliaires.

Type 1 : la sténose est localisée dans la partie inférieure de la voie biliaire principale.

Type 2 : les sténoses sont distribuées de façon diffuse à travers les voies biliaires intra et extra hépatiques.

Type 3 : les sténoses concernent la région hilare et la partie inférieure de la voie biliaire principale.

Type 4 : les sténoses ne sont retrouvées que dans la région hilare hépatique.

Les sténoses de type 1 peuvent fréquemment mener à confusion avec un carcinome pancréatique, celles de type 2 peuvent être confondues avec une CSP, et celles de type 3 et 4 avec un cholangiocarcinome. Dans une série de 53 patients, les sténoses ressemblant à celles du cancer de pancréas étaient rencontrées chez 37(70%) [142], les sténoses mimant un cholangiocarcinome étaient présentes chez 18 patients (34%), alors que celles similaires à une CSP étaient retrouvées chez 19 patients (36%).

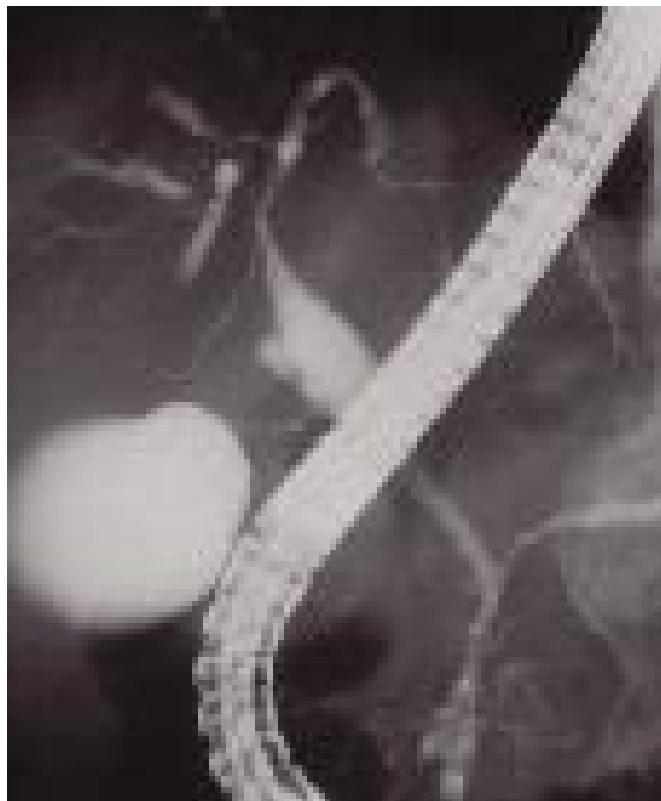


Figure 22 : Sténose de VBIH similaire à celle de la CSP [169]

La TDM :

Les images de l'IgG4-SC à la TDM, ne sont pas spécifiques.

Dans une étude scannographique faite pour étudier les voies biliaires impliquées, les résultats étaient les suivants:

- Une atteinte de la voie biliaire hilare dans 14/15 cas.
- Un épaissement modéré de la paroi de 4.9mm avec une marge régulière dans 10cas /15.
- Une lumière étroite mais visible dans 6/15
- Hyper atténuation pendant la phase tardive artérielle dans 9/15
- Sans invasion vasculaire (14/15) [170]

Zen et coll, ont classé l'IgG4-SC en 6 catégories selon l'extension de l'inflammation et l'association à des pseudotumeurs inflammatoires hépatiques [171]. Ces aspects peuvent être confondus avec un cholangiocarcinome [171].

L'échographie :

L'échographie a montré une vésicule biliaire et des voies biliaires à parois épaissies chez 14 des 37 patients avec PAI. Tous les patients étaient traités par Prédnisolone, ce qui a conduit à une résolution des lésions des voies biliaires [9]. Hyodo et coll, ont rapporté que l'épaississement concentrique de la paroi de la voie biliaire principale et son réhaussement au produit de contraste était une caractéristique à l'échoendoscopie [156]

2.1.3 L'aspect anatomopathologique :

Morphologiquement, les sténoses biliaires peuvent être localisées à la partie proximale ou distale [172].

Pour certains, l'aspect macroscopique de la papille peut être une aide au diagnostic entre IgG4-SC et CSP. Dans l'IgG4-SC la papille est souvent gonflée, proéminente.

Histologiquement, il y a une infiltration lymphoplasmocytaire riche en IgG4 de la papille et des voies biliaires [173]. L'infiltrat inflammatoire est "floride", arrive au contact de l'épithélium et intéresse toute l'épaisseur de la paroi biliaire. Cette inflammation est souvent nodulaire. Les murs des voies biliaires et des glandes péri biliaires sont gravement touchés, l'érosion ou l'ulcération de l'épithélium du conduit ou les lésions xanthogranulomateuses sont rares [66].

2.1.4 Les diagnostics différentiels :

a. La cholangite sclérosante primitive

Le principal diagnostic différentiel est la cholangite sclérosante primitive qui apparaît vers 30 à 40 ans [174] Souvent asymptomatique avec des anomalies du bilan hépatique (GGT, PAL, bilirubine). L'association à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin est notée (40 à 60 % des patients avec CSP [175]) ou à un cholangiocarcinome (7 à 13 % des patients avec CSP [175]).

La biologie montre une hyperéosinophilie et une hypergammaglobulinémie, les anticorps anti cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles de type péri nucléaire (pANCA): sont d'une sensibilité de (26- 85%) spécificité médiocre.L'aspect cholangiographique, ne montre pas de différence patente avec l'IgG4-SC surtout de type 2.

La papille est souvent d'aspect normal ou petite et même rétractée. L'inflammation est plus prononcée sur le côté de la lumière, avec une érosion ou une ulcération de la muqueuse, la cholangite est également distribuée de façon diffuse [66]. L'infiltration cellulaire aux IgG4 peut être rencontrée dans 5-23% et/ou un taux sérique d'IgG4 élevé chez 9% des patients selon la Mayo clinique [166].

La cholangite sclérosante primitive est une maladie d'évolution progressive et grave pouvant mener à une cirrhose et à un cholangiocarcinome [173].

b. Le cholangiocarcinome:

La cholangite sclérosante à IgG4 se présente fréquemment comme une masse ou lésion régionale avec fibrose et des aspects cholangiographiques simulant ceux du cholangiocarcinome. En plus, un taux sérique élevé d'IgG4 est retrouvé chez 20% des patients avec cholangiocarcinome ce qui rend le diagnostic différentiel plus difficile et peut mener à un traitement chirurgical excessif.

L'étude histologique exclue le diagnostic d'un cholangiocarcinome, L'infiltrat lymphoplasmocytaire et la présence de plasmocytes IgG4 + n'est pas un élément discriminant vue qu'une étude faite par Yasuni et coll [66], a montré que 30 % des patients avec cholangiocarcinome présentent une infiltration cellulaire variable par des IgG4 au sein de la muqueuse incluant les lésions biliaires néoplasiques intra épithéliale. Par contre la présence d'une fibrose storiforme ou d'une phlébite oblitérante n'est pas évidente [176].

2.2 Autres lésions hépatobiliaires associées à l'IgG4-SC :

2.2.1 L'atteinte de la vésicule biliaire et l'ampoule de Vater :

La vésicule biliaire et la papille duodénale sont aussi atteints chez des patients avec PAI [66]. Par contre, les aspects cliniques et les symptômes dus à l'atteinte de ces tissus peuvent être non spécifiques ou non significatifs [66].

Histologiquement, elle se distingue de la cholecystite lithiasique classique par une inflammation pan-pariétale, prédominant dans la sous séreuse, et par son caractère alithiasique. Il s'y associe des nodules inflammatoires extra-muraux et un nombre augmenté de plasmocytes IgG4 positifs en immunohistochimie avec un seuil > à 10 plasmocytes IgG4 par CFG [137,138] favorisent le diagnostic d'IgG4-SC.

Pour le cas de notre patient c'est l'importance de l'infiltrat plasmocytaire de la vésicule biliaire qui nous alerté pour rechercher cette pathologie.

2.2.2 Les pseudotumeurs inflammatoires hépatiques :

Dans les PAI, il existe des perturbations des tests hépatiques, reflétant la compression extra hépatique par le pancréas. Une atteinte spécifique hépatique à IgG4 a été décrite sous la forme d'une infiltration lymphoplasmocytaire dans les espaces portes [28]. Les voies biliaires portes, même loin de larges voies biliaires périhiliaires, montrent aussi une infiltration aux IgG4, et constituent alors un moyen diagnostique. Une biopsie hépatique à l'aiguille est utile pour le diagnostic d'IgG4-SC chez 1 patients sur 4 en mettant en évidence l'infiltration des voies portes par des IgG4 [177]. Une cholestase chronique avec des bouchons biliaires fréquents et une fibrose des voies portes due à une sténose biliaire sont aussi retrouvées [177].

D'autres types d'atteintes hépatiques ont été rapportés, rassemblées sous le terme de « pseudo tumeurs inflammatoires (PTI) hépatiques ». Deux sous-types ont été décrits :

- *les formes fibrohistiocytaires caractérisées par une inflammation xanthogranulomateuse, des cellules géantes multi nucléés et une infiltration aux neutrophiles sont rarement accompagnées d'infiltration cellulaire par IgG4, elles ne répondent pas à la corticothérapie

- *les formes lymphoplasmocytaires avec infiltration diffuse lymphoplasmocytaire et éosinophilique, retrouvées dans la région hilare et péri hilare ainsi qu'une phlébite oblitérante [21]. L'infiltration aux IgG4 est plus marquée. Elles répondent très bien à la corticothérapie [66].

Notre malade a présenté un ictère cholestatique avec douleurs abdominales, l'examen clinique avait retrouvé un ictère avec hépatomégalie.

Les examens radiologiques à savoir l'échographie, le scanner et la Bili IRM avaient montré une dilatation de l'ensemble des voies biliaires intra hépatiques avec

épaississement diffus des parois de ces dernières et de la vésicule biliaire ainsi que de la voie biliaire principale.

L'examen histologique de la biopsie chirurgicale hépatique a mis en évidence l'infiltration des espaces portes par un infiltrat plasmocytaire mêlé à quelques lymphocytes avec fibrose extensive, et une cholestase modérée.

3. La Sialadénite liée aux IgG4

La mise en évidence, au niveau des glandes salivaires de patients atteints de sialadénite chronique, de lésions histologiques similaires à celles observées au cours de la pancréatite auto-immune a progressivement fait naître dans la littérature la notion de sialadénite liée aux IgG4 [24,77].

La présentation clinique peut correspondre à une hypertrophie persistante, ferme et unilatérale des glandes sous-mandibulaires (tumeur de Küttner) (cette tumeur a été décrite pour la première fois en 1896), ou encore à une hypertrophie persistante bilatérale et symétrique des glandes sous-mandibulaires et/ou parotidiennes, pouvant être associées à une hypertrophie des glandes lacrymales, réalisant alors le tableau du « syndrome de Mickulicz » [134], décrit pour la première fois en 1892 par Dr. Johann von Mikulicz chez un patient avec hypertrophie symétrique des glandes lacrymales, parotides et sous mandibulaires et une infiltration massive de ces glandes par des cellules mononuclées [178]. En 1953, Morgan et Castleman [179] ont examiné 18 patients avec syndrome de Mickulicz et ont conclu que cette condition est une manifestation du Syndrome de Gougerot Sjögren [180].

Cependant, plusieurs arguments plaident en faveur de l'intégration de cette atteinte des glandes salivaires (et lacrymales) au sein de la maladie systémique associée aux IgG4 plutôt que du SGS [194]. Du point de vue épidémiologique

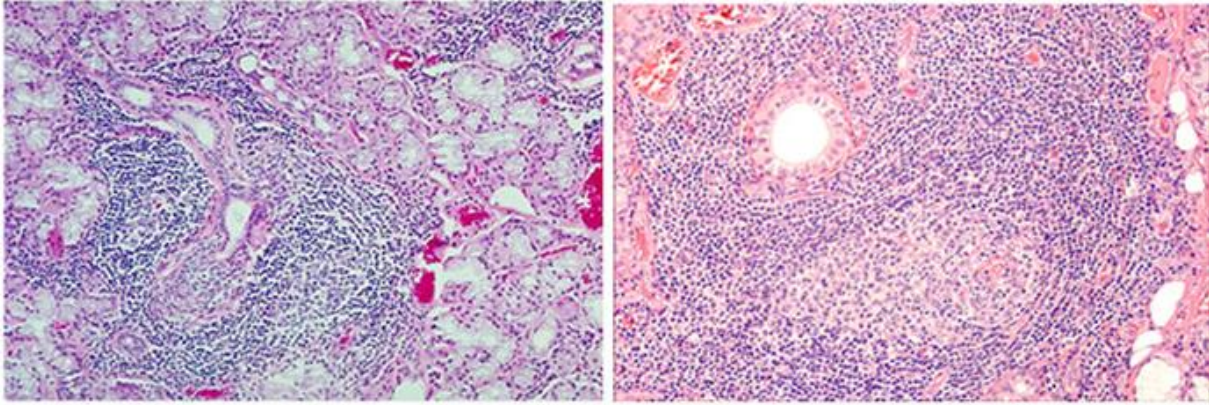
d'abord, les hommes sont préférentiellement touchés avec un sexe-ratio (H/F) de 1/1,17 dans les pays européens et d'1/3 dans les pays asiatiques avec un âge moyen de 58,5 ans [134]. Le gonflement salivaire est permanent alors que le syndrome sec est rare ou peu invalidant [77].

La sialographie peut montrer un canal peu dilaté et irrégulier, ainsi qu'une opacification non homogène du parenchyme [181].

Du point de vue biologique, bien que les anticorps antinucléaires soient parfois positifs, les anticorps anti-SSA et anti-SSB s'avèrent négatifs chez tous les patients [182]. À l'inverse, une élévation des IgG4 sériques est retrouvée dans la majorité des cas [182].

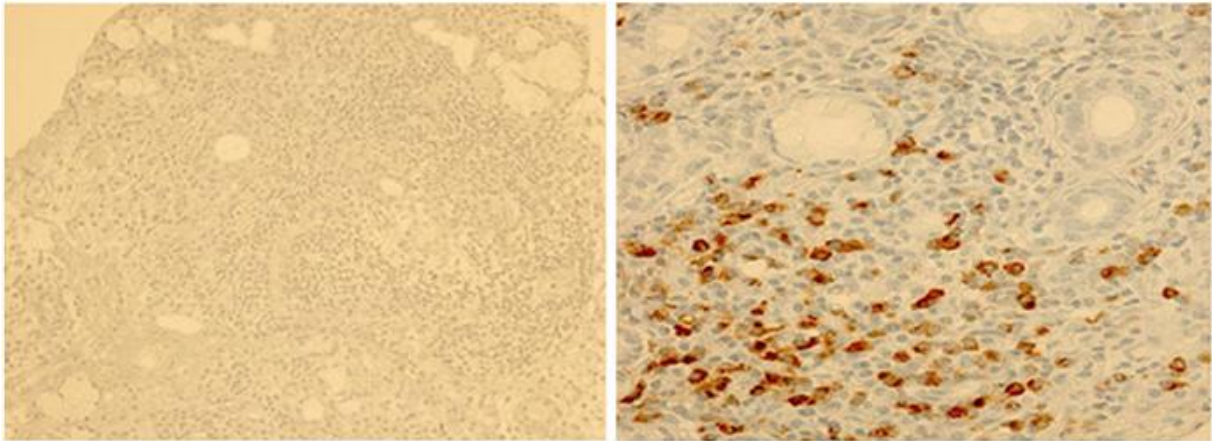
Au point de vue histologique, on note des lésions de fibrose plus ou moins marquées, associées à une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire et à la présence de formations folliculaires lymphoïdes avec centre germinatif. Les lésions lympho-épithéliales, sont généralement absentes chez ces patients, ce qui pourrait rendre compte de la moindre fréquence d'un syndrome sec dans ce contexte [22]. L'existence d'un infiltrat par des plasmocytes IgG4+ (> 50/champ à fort grossissement (CFG) ou rapport plasmocytes IgG4+/plasmocytes IgG+ > 50 %) est encore une fois un élément clé du diagnostic [24]. Enfin, la réponse à la corticothérapie est généralement excellente [22].

a



SS

IgG4RD



SS

IgG4RD

b

C

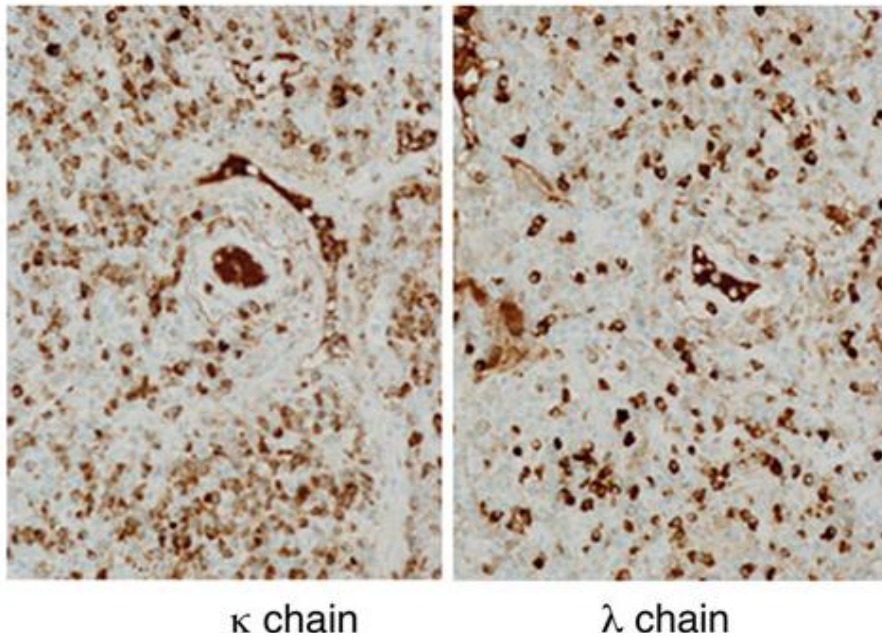


Fig14 :

Figure 23 :a/ aspects anatomopathologiques de glandes salivaires chez des patients porteurs de maladie à IgG4 et SGS. qui montre une infiltration lymphocytaire massive chez les patients des 2groupes*200.En revanche, La maladie à IgG4 est caractérisée par la formation de follicules lymphoïdes avec respect des conduits. Coloration par H&E

b/ Examen d'une glande salivaire avec atteinte à IgG4 montre des plasmocytes à IgG4 dispersés autour du follicule alors que dans le SGS*200, il n'y a que peu ou pas d'IgG4.marquage aux IgG4.

c/marquage aux chaines kappa et lambda montre que la plupart des malades avec sialadénite à IgG4 ont une prolifération polyclonale aux cellules B avec marquage équitable des Immunoglobulines et des chaines kappa et Lambda [17].

Tumeurs de Küttner :

La tumeur de Küttner est une sialadénite sclérosante unilatérale, et fait partie des atteintes de la maladie à IgG4 [17]. elle présente des lésions fibrosclérosantes sévères avec infiltrat à IgG4 [17]. En revanche la fibrose tend à être moins marquée dans la Maladie de Mickulicz. Toutefois, la maladie de Mickulicz est diagnostiquée sur des biopsies de petites glandes salivaires labiales ne permettant pas une étude de l'extension de la fibrose.

En conséquence, c'est difficile de définir des limites entre la maladie de mickulicz et la tumeur de Küttner.

Le syndrome de gougeröt Sjogren (SGS) :

Contrairement à la sialadénite liée aux IgG4, le SGS touche classiquement les femmes entre 40 et 50 ans (sex-ratio 1/20), la tuméfaction salivaire est plus souvent intermittente et le syndrome sec est plus sévère.

Les Anticorps anti SSA/SSB sont majoritairement positifs le taux d'IgG4 sériques est normal chez les patients atteints de SGS. L'histologie est caractérisée par un infiltrat lymphoplasmocytaire avec infiltrat lympho épitheliale sans IgG4 [22,24]

Le diagnostic de sialadénite à IgG4 doit être recherché devant un syndrome sec par un dosage des IgG4 sériques et aussi par immuno marquage sur biopsie de GSA même en l'absence de manifestation systémique [36].

En pratique, La frontière entre sialadénite à IgG4 et SGS est difficile à cerner.ces deux pathologies peuvent coexister.

Tableau 9 : Le tableau suivant rappelle les différences clinicopathologiques entre 3 atteintes systémiques à tropisme salivaire [182].

	SGS	Sarcoïdose	Sialadénite à IgG4
Terrain	Femme 50 ans	Femme 20-40 ans	Homme
Manifestations salivaires	Hypertrophie des glandes salivaires touchant préférentiellement les parotides (25 à 66% des cas)	Hypertrophie des glandes salivaires touchant préférentiellement les parotides (4 à 30% des cas)	Hypertrophie des glandes salivaires touchant préférentiellement les sous maxillaires
Manifestations cliniques générales	Syndrome sec ororhino-oculaire. Atteinte systémique possible : Pulmonaire, cutanée, neurologique articulaire.	Syndrome mediastino-thoracique. Atteinte systémique possible : Articulaire, cutanée, neurologique, cardiologique, rénale	Fibrose systémique (pancréas, fibrose rétropéritonéale...)
Biologie	Anticorps anti-SSA SSB, positifs. Hyper γ globulinémie polyclonale. Facteur rhumatoïde	Enzyme de conversion élevée. Hyper γ globulinémie polyclonale	Hyper γ globulinémie polyclonale sous classe d'IgG4 fortement élevée
Histologie	Sialadénite lymphocytaire n'exprimant pas les IgG4	Granulome épithéloïde et à cellules géantes sans nécrose caséuse	Sialadénite à prédominance plasmocytaire exprimant les IgG4

Notre malade n'a pas présenté de tuméfaction des glandes salivaires.

La biopsie des glandes salivaires a montré un parenchyme salivaire à la limite de la normale.

4. L'atteinte rénale au cours de la maladie à IgG4

La maladie à IgG4 peut impliquer les reins et les voies urinaires entraînant des perturbations de la fonction rénale [184]. Parmi les néphropathies liées à l'IgG4, la néphrite tubulo-interstitielle [183] semble être la plus fréquente et conditionne le pronostic [17].

L'atteinte du rein dans la maladie à IgG4 peut inclure d'autres conditions que les lésions parenchymateuses rénales, telles que l'hydronéphrose associées à la fibrose rétro péritonéale.

Dans une étude [183] faite sur 16 patients porteurs d'une néphropathie à IgG4 au Japon, 75% était de sexe masculin, avec un âge moyen de 62 ans.

L'atteinte rénale au cours de la maladie à IgG4 peut se manifester par une hématurie, une protéinurie (>400 mg/dl chez 10 des patients [183]) ou encore une insuffisance rénale d'aggravation progressive (94%)[183].

Les caractéristiques radiologiques sont un élément très important pour le diagnostic car ils sont les premiers traits reconnus de cette atteinte, tout en étant rarement vu dans d'autres néphrites tubulo-interstitielles [185]. Elles se présentent en tomodensitométrie par des lésions rénales volontiers bilatérales, pseudo-tumorales [185], avec hypodensités corticales multiples [185] pouvant poser le problème du diagnostic différentiel avec un lymphome rénal, une sarcoïdose ou encore un SGS. Une véritable pseudotumeur inflammatoire du rein [186], peut également être retrouvée, pouvant prêter à confusion avec un carcinome rénal en imagerie [185]; plus rarement une masse hypovasculaire solitaire du rein est détectée [185].

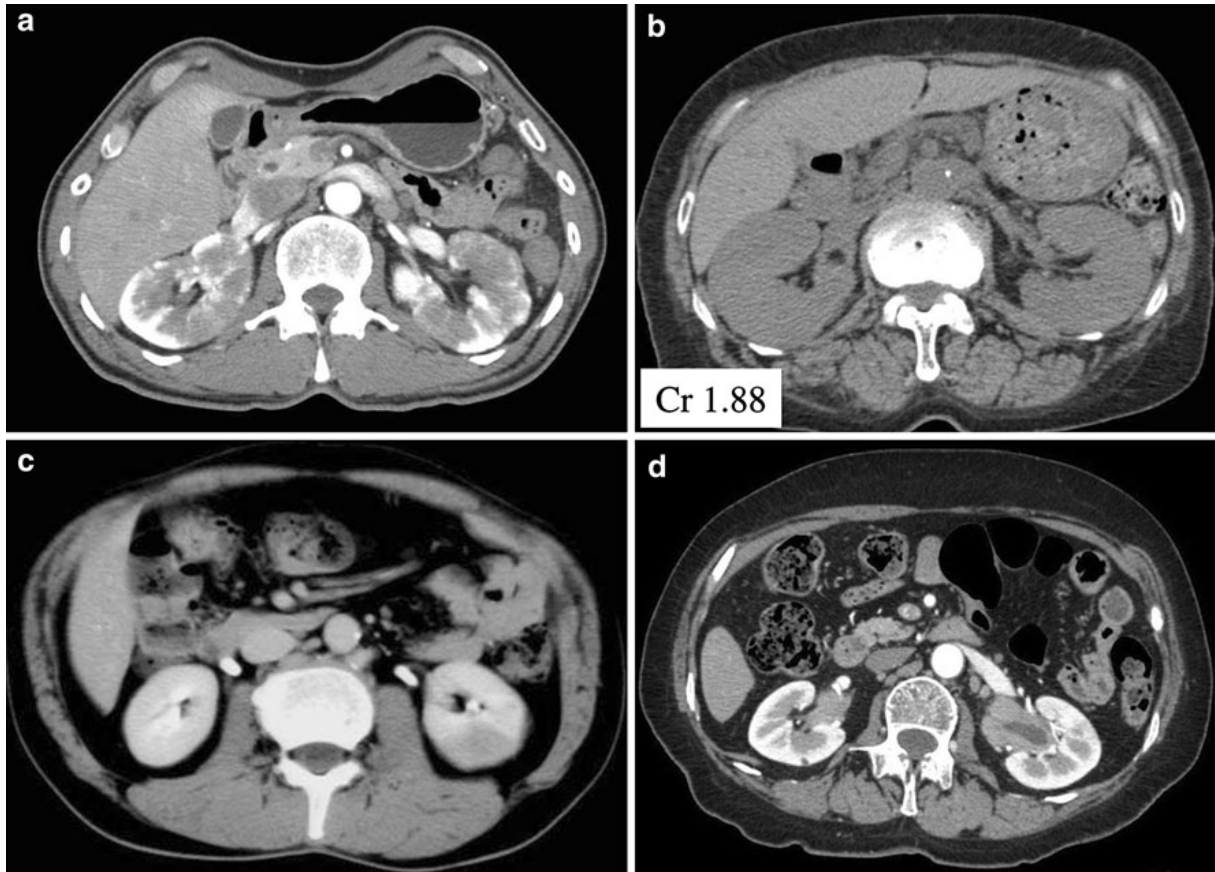


Figure 24 : TDM rénale : a .multiples images hypodenses a la TDM.
 b tuméfactions rénales diffuses bilatérales .c nodule hypovasculaire solitaire.
 d. hydronéphrose du rein gauche [185].

Sur le plan biologique, une élévation particulièrement importante, des IgG et IgG4 sériques, et des IgE est fréquente [183, 109, 185], ainsi qu'une baisse du complément [96, 185] retrouvée chez 53.7% des cas examinés [185], cette consommation du complément serait liés a la formation de complexe immuns circulants mais seuls deux cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative ont été rapportés [187].

Au point de vue histologique, les lésions rénales observées sont celles d'une néphrite tubulo-interstitielle [183], avec infiltrat inflammatoire focal ou diffus lymphocytaire et plasmocytaire tubulo-interstitiel [188] avec divers nombre d'éosinophiles, mais l'infiltration par des neutrophiles n'est pas très marquée [183]

associée à des lésions de fibrose souvent marquées [189] en forme d'œil d'oiseau qui permettait de différencier cette atteinte des autres NTI [185]. Une atteinte glomérulaire associée a été rapportée chez quelques patients [6, 183, 185], il s'agissait alors de lésions de glomérulonéphrite extramembraneuse, avec dépôts sous-épithéliaux d'IgG4. Dans l'étude menée par Yutaka et coll [183] Bien que l'infiltrat à IgG4 était important, les IgG3 étaient également augmenté par rapport au tissu rénal normal, dans lequel les IgG3 sont largement absents, C'est le premier rapport sur les Populations sous-classe d'IgG dans la NTI à IgG4. Une implication d'autres sous-classe IgG dans ce type d'atteinte rénale doit être approfondie. Par contre, la phlébite oblitérante n'a été détectée dans aucune des 28 biopsies rénales de l'étude faite par Mitsuhiro et coll [185], alors que l'analyse de 5 des 16 patients de l'étude de Yutaka a révélé une phlébite et / ou sclérose veineuse interlobulaire[183].

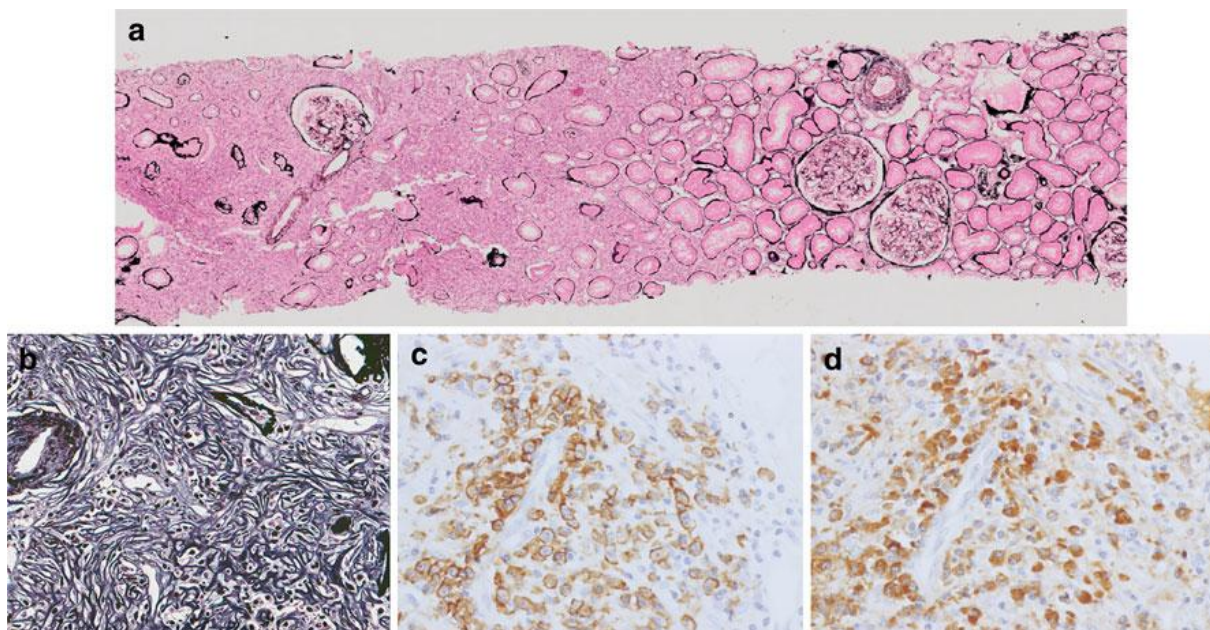


Figure 25: Image histologique au microscope optique :

- a. Infiltration lymphoplasmocytaire dense de l'interstitium avec fibrose avec bordure nette entre la région atteinte et non atteinte
- b. fibrose typique storiforme.
- c ; d. marquage au CD138 et IgG4 montrant que 40% de l'infiltration cellulaire est à IgG4.

Cette atteinte rénale s'associe à une atteinte extra rénale dans la quasi-totalité des cas [190,186]. Dans l'étude menée par Yoh zen, toutes les atteintes rénales liées aux IgG4 ont été associées à une atteinte extrarénale à type de pancréatite ou de sialadénite [109,186]. Takahashi et coll [191] ont rapporté que, chez 40 patients avec PAI, 14 (35%) une atteinte rénale (dont 12 avec atteinte parenchymateuse et cinq avec implication extra parenchymateuse) [189,190, 193]. En revanche, il n'a pas été précisé si cette atteinte est concomitante à la PAI ou découverte a posteriori.

Dans notre cas, la fonction rénale de notre patient est normale ; la TDM rénale est normale, la protéinurie est négative.

5. Adénopathies associées aux IgG4

L'atteinte ganglionnaire constitue la deuxième atteinte d'organe extra pancréatique (après la cholangite sclérosante) associée à la pancréatite auto-immune [116]. Dans le cadre du registre national français du syndrome de la maladie à IgG4 [96], la présence d'adénopathies constituait l'atteinte d'organe la plus fréquente, retrouvée chez 19 patients sur 25 (76 %).

Les manifestations cliniques varient grandement [194], les adénopathies asymptomatiques sont identifiées sur les échantillons de résection chirurgicale ou identifiées sur l'imagerie des patients connus atteints de maladie à IgG4. Ces adénopathies peuvent être localisées, régionales d'une autre atteinte d'organe, mais peuvent également être généralisées, présentes à distance des autres organes atteints, voire être isolées et constituer la première ou l'unique atteinte d'organe, posant alors d'importantes difficultés diagnostiques, en particulier pour le diagnostic différentiel avec une hémopathie lymphoïde, une sarcoïdose ou une

maladie de Castleman [6], Le tableau clinique correspond classiquement à un tableau de polyadénopathies, généralement de taille inférieure à 2 cm [122] préférentiellement cervicales, médiastinales et coeliomésentériques. Il existe rarement des signes généraux.

Au point de vue biologique, la CRP et l'IL-6 [195,196] sont généralement peu élevées, Yokayama[122] a signalé que la valeur de l'interleukine-6 était plus de 25 pg / ml chez 7% des sujets sains) Par conséquent, les valeurs d'interleukine-6 pourraient varier considérablement entre les individus), alors que les IgG4 sériques sont augmentées, on note aussi une hyper gammaglobulinémie polyclonale[96], de même que les IgE chez certains patients [104].Les taux d'IgA et IgM était par, contre normaux [195].

Au point de vue histologique, différentes classifications de l'atteinte ganglionnaire au cours de la maladie à IgG4 ont été proposées [134], et distinguent : une forme Castleman-like (type I), une hyperplasie folliculaire réactive (type II), plasmocytose interfolliculaire et immunoblastose (type III), la transformation progressive du centre germinal centre-like(type IV),ou ayant une morphologie ressemblant a une pseudo tumeur inflammatoire (type V) [17]. En outre, les adénopathies à IgG4 peuvent être classées en deux types sur la base du mode infiltrant d'IgG4 : plasmocytose inter folliculaire (types I, II, III et V) et le centre plasmocytose intra germinal (type IV) [104]. Dans l'étude de Yasuharu Sato et coll, ont examiné neuf patients porteurs d'adénopathies à IgG4, dont 8 présentait une infiltration aux éosinophiles [122].

La fibrose est habituellement absente dans les lésions ganglionnaires, alors qu'une infiltration à éosinophiles est possible. L'immunohistochimie retrouve dans tous les cas une prédominance de plasmocytes IgG4+.

Dans notre cas, le malade avait présenté des adénopathies diffuses superficielles et profondes.

La CRP était normale.

La biopsie ganglionnaire avait objectivé un parenchyme ganglionnaire réactionnel siège d'une hyperplasie folliculaire et d'une histiocytose sinusale avec un important infiltrat plasmocytaire inter folliculaire et un marquage positif aux anticorps anti IgG4.

Diagnostics différentiels : [197]

Maladie de Castleman : appelée aussi hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire, est une maladie rare, dont on distingue deux formes histologiques, la forme hyaline vasculaire et la forme plasmocytaire. Elle survient à tout âge, avec une forte prédominance pour les enfants, les adolescents, et les adultes jeunes. Il n'y a aucune prédominance pour un sexe ou l'autre.

La présentation clinique est celle d'une tumeur découverte fortuitement lors d'un examen clinique ou radiologique siégeant le plus souvent au niveau médiastinal.

Sur le plan biologique, cette masse s'accompagne, le plus souvent d'une anémie hypochrome réfractaire, hypoalbuminémie, hyper-gammaglobulinémie polyclonale, présence d'anticorps circulants anti érythropoïétine, expliquant l'anémie (c'est habituellement le cas des formes plasmocytaires). Un taux élevé d'IL-6 et de CRP est noté dans le sang.une autre caractéristique biologique est l'augmentation des taux d'IgA, IgG et IgM dans cette pathologie [195].

Histologiquement, les lésions volumineuses apparaissent comme un tissu lymphoïde parsemé de nodules. Elle peut être cernée par une coque fibreuse. Des bandes de fibrose collagène, parfois hyaline, peuvent traverser la masse lymphoïde. La plupart des nodules peuvent comporter un centre germinatif actif ou en

régression. Les cellules folliculaires dendritiques(CFD) se disposent en cercles concentriques entre lesquels se disposent des lymphocytes en une seule couche. Ainsi se trouvent réalisés des aspects en bulbe d'oignon.

L'atteinte ganglionnaire à IgG4 montre plusieurs analogies avec la maladie de Castleman. Cependant l'étude histologique, le dosage de la CRP et l'IL-6 restent des éléments utiles pour faire la part entre ces 2 pathologies.

Des lymphomes malins, surtout angioimmunoblastique T.

Dans le cas d'adénopathies liées aux IgG4 avec prolifération lymphoplasmocytaire atypique et immunoblastique le diagnostic de lymphomes peut être discuté d'où l'intérêt des explorations immuno-histologiques qui retrouvent une répartition normale des chaînes légères (plasmocytose polyclonale), l'absence de cellules T CD10+ ou de prolifération extra folliculaire par des cellules dendritiques CD21+, ainsi que l'absence de clone T et de réarrangement du gène des immunoglobulines. La recherche d'HHV-8 est négative [122,6].

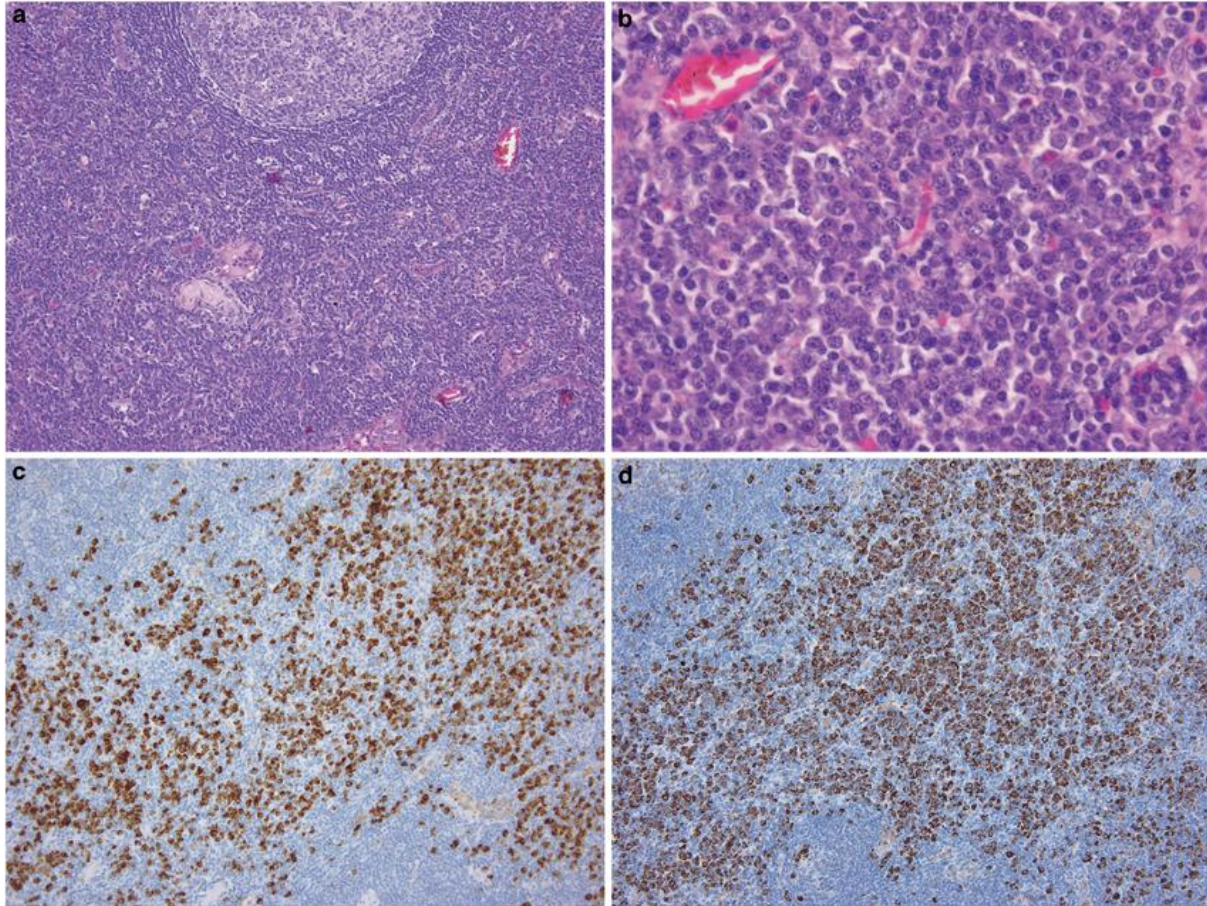


Figure 26:

Le ganglion lymphatique a montré un centre germinatif normal avec zone du manteau distincte, augmentation modérée de la vascularisation et l'expansion de la zone interfolliculaire. (b) La zone interfolliculaire a révélé une infiltration lourde avec plasmocytes matures, petits lymphocytes et les éosinophiles. Immunocoloration des IgG4 (c) et IgG (d). Un grand nombre d'IgG4 infiltre les ganglions lymphatiques, et le ratio de cellules IgG4/IgG-positives était de 64,0%. (a et b) coloration hématoxyline et l'éosine; (a, c et d) 100, et (b) 400 [122].

6. La Fibrose rétro péritonéale

Les causes de la fibrose rétro péritonéale (FRP) sont multiples : les infections les irradiations, les néoplasies, les causes traumatiques et quelques médicaments [8], la maladie à IgG4 est une de ces étiologies. Connue aussi sous le nom de maladie d'Ormond c'est une entité rare rapportée pour la première fois par Hamano et coll [8]. Caractérisée par la présence de tissu fibro-inflammatoire dans l'espace rétro péritonéale qui entoure en général l'aorte abdominale et les artères iliaques [198].

Les patients atteints de FRP peuvent avoir des symptômes généraux avec asthénie, fièvre et perte de poids [199, 1] ou avoir des douleurs lombosacrées, des flancs ou pelviennes le plus souvent [1]. Chez les patients avec une FRP avancée la masse couvre l'aorte abdominale et comprime les uretères, conduisant à une obstruction urinaire et une hydronéphrose [17]. L'examen clinique est rarement contributif, La palpation d'une masse abdominale ou rectale (masse indolore, parfois pulsatile) n'est retrouvée que dans 5%-10% des patients, tout comme la présence d'œdèmes des membres inférieurs de thrombophlébites profondes (9.fibrose) ou d'hydrocèle, l'hypertension artérielle sévère est fréquente [1]. La maladie se présente généralement entre 50 et 70 ans, et les hommes sont touchés 2 à 3 fois plus que les femmes [200].

La nature inflammatoire de la FRP idiopathique est démontrée par l'élévation de la VS et de la CRP, une hémoglobine réduite et des gammaglobulines élevée. Une nature auto-immune est suggérée par le constat d'ANA dans 10-20% des cas, une association occasionnelle avec différentes maladies auto-immunes et la bonne réponse aux glucocorticoïdes [1]. Dans une série de FRP associée à une péri-aortite, 10 des 16 patients ont été ANA-positifs [121].

Les investigations radiologiques sont d'une aide précieuse à l'établissement du diagnostic de FRP. L'imagerie classique est fournie par l'urographie

intraveineuse. Elle comporte la triade habituelle associant une hydro-urétéronéphrose (20%-70%),

une déviation médiane des uretères et une compression extrinsèque de ces derniers (12.art fibrose) La cavographie précise l'extension veineuse iliaque et cave de la fibrose dont la fréquence respective est de 55% et 40%[201], L'ultrasonographie couplée à l'imagerie doppler permet dans certains cas la mise en évidence d'une masse bien délimitée hyperéchogène avasculaire en contact étroit avec les gros vaisseaux abdominaux. L'apport de technique radiologique de haute résolution par tomodensitométrie et plus récemment par imagerie par résonance magnétique ont permis l'analyse fine des caractéristiques du manchon fibreux périaortique et de ses rapports anatomiques (figure 18) La TDM demeure la méthode radiologique de référence dans l'établissement du diagnostic.

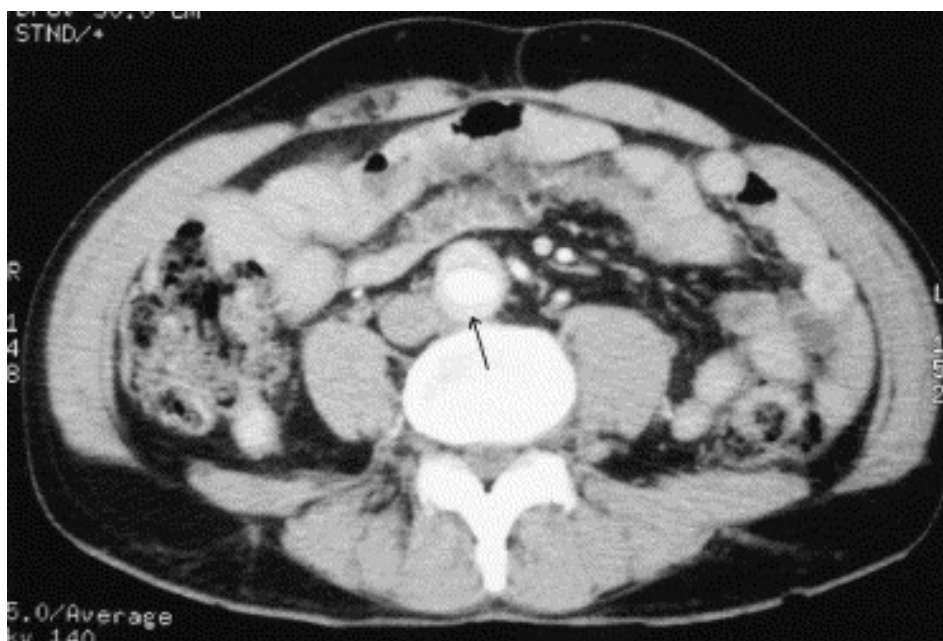


Figure 27 :

TDM abdominopelvienne avec injection de produit de contraste. Fibrose rétropéritonéale périaortique sous rénale [183].

Sur le plan histologique, La transformation progressive du tissu rétropéritonéal en un manchon fibreux et rétractile caractérise la FRP quelle que soit son origine[202].Un travail récent [202], reprenant une série de 17 patients avec FRP, propose une distinction , entre « FRP associée aux IgG4 » (dix patients) et « FRP non associée aux IgG4 » (sept patients) en fonction de la présence d'un infiltrat tissulaire plasmocytaire IgG4+ (ratio > 30 %). Le groupe « FRP associée aux IgG4 » était caractérisé par une nette prédominance masculine, l'existence d'autres atteintes d'organes fibrosantes (5/10), une élévation des IgG4 sériques et histologiquement par une infiltration d'éosinophiles et des lésions de phlébite oblitérante. La réponse au traitement n'était pas différente entre les deux groupes. L'hypothèse d'une seule et même pathologie observée à deux stades différents de son histoire naturelle ne peut pas être écartée.

On rapprochera enfin de l'atteinte rétropéritonéale d'autres atteintes fibrosantes médiastinales [203, 1], mésentériques [204], ou encore des tableaux de fibrosclérose multifocale systémique [205], entités ayant également été récemment intégrées au sein de la maladie à IgG4 du fait des similitudes histologiques observées. Rarement, l'inflammation du tissu rétropéritonéale peut envahir le parenchyme rénal [1] et causer une masse ressemblant à une tumeur loin du rétropéritoine [1].

Notre patient ne présentait pas de fibrose rétropéritonéale

7. L'Aortite et maladie à IgG4

L'atteinte de l'aorte thoracique ainsi que de l'aorte abdominale a également été rapportées au cours de la maladie à IgG4 [134].

A l'étage thoracique [6], il s'agit essentiellement d'anévrismes de l'arc aortique, plus rarement de l'aorte ascendante ou descendante. L'atteinte thoracique imputable à la maladie à IgG4 représenterait 9 % des aortites thoraciques non infectieuses [134]. Histologiquement, on retrouve des lésions d'aortite lymphoplasmocytaire touchant de façon prédominante l'adventice (plus rarement la média), avec un infiltrat de plasmocytes IgG4+. Des lésions de fibrose dite « storiforme », comme celles présentes au niveau des lésions de PAI, peuvent être présentes au niveau de l'adventice. On ne retrouve pas de granulome comme au cours des aortites géo-cellulaires ou de la maladie de Takayasu. Dans deux séries récentes [206], l'aortite associée aux IgG4 représentait 0,5 % (série nord-américaine) à 1,6 % (série japonaise) de l'ensemble des résections aortiques thoraciques réalisées, et jusqu'à 9 % des cas d'aortites thoraciques [206]. On notera que dans la série japonaise, on retrouvait au niveau de certains anévrismes associés à de l'athérosclérose des plasmocytes IgG4+ [6].

À l'étage abdominal [141], l'atteinte aortique associée aux IgG4 est constituée par des tableaux d'anévrismes inflammatoires de l'aorte abdominale ou des tableaux de périaortite. L'anévrysme de l'aorte abdominale (AAA) inflammatoire représente 2 à 10 % des AAA [141], 40 % de ces anévrysmes étaient à IgG4 [17]. Dans le registre national français de la maladie à IgG4, 24 % des patients présentaient une atteinte artérielle aortique, abdominale dans tous les cas [96]. L'infiltrat plasmocytaire IgG4+ ainsi que le taux d'IgG4 sériques paraissent moins importants chez ces patients que chez ceux avec une atteinte aortique thoracique. L'atteinte de la média est plus rare. On note parfois un infiltrat éosinophile ou quelques

granulomes. Dans un travail récent, Kasashima [141] a proposé alors de classer les AAA inflammatoires en deux types: les AAA liés aux IgG4 et les AAA non liés aux IgG4.

L'atteinte coronaire :

L'atteinte coronaire imputable à la maladie à IgG4 reste exceptionnelle. Une patiente a présenté un AAA et de la coronaire droite associés à une masse pseudo tumorale inflammatoire dans la lumière de la coronaire droite responsable d'une sténose à 90 % [207].

Péri Aortite chronique et fibrose rétropéritonéale :

La relation entre anévrysme de l'aorte avec une paroi épaissie, une inflammation périaortique et la fibrose rétropéritonéale est bien connu [1], il a été suggéré que les deux syndromes représente la même entité, nommée la périaortite chronique [1].la fibrose rétropéritonéale en est la forme sévère [1].la vascularite du vasa vasorum a été proposé comme facteur dans la dilatation anévrysmale [208].



Figure 28 :
Coupe tomодensitométrique avec injection montrant un aspect typique de périaortite [1].

8. Les atteintes intra thoraciques et maladie à IgG4 :

Plusieurs atteintes intra thoraciques ont été rapportées lors de la maladie à IgG4 [210]. On retrouve des atteintes parenchymateuses pulmonaires (masses pulmonaires, pneumopathie interstitielle), des atteintes médiastinales (adénopathies médiastinales, médiastinite fibrosante), des atteintes pleurales (nodules et épanchements pleuraux) [209] ou plus rarement des voies aériennes (sténoses trachéobronchiques) [210], l'atteinte cardiaque peut intéresser le péricarde ou le myocarde.

8.1 L'atteinte pulmonaire :

Cliniquement, la plupart des patients sont asymptomatiques et la découverte des lésions est radiologique. Sinon, Une toux sèche, une dyspnée d'effort ou des douleurs thoraciques peuvent être présentes [36,194].

Les aspects radiologiques sont variés et peuvent apparaître comme des opacités en verre dépoli, une atteinte interstitielle en rayon de miel, des épaissements péri broncho-vasculaire ou encore nodules solitaires ou multiples [6,194, 36].

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) retrouve une alvéolite lymphocytaire et une augmentation du taux d'IgG4 [6].

L'aspect histologique partage les lésions caractéristiques de la maladie à IgG4 mais contrairement à l'atteinte pancréatique la fibrose est plutôt collagénique, et l'atteinte vasculaire oblitérante n'est pas seulement veineuse mais également artérielle [108, 17, 194]. L'infiltration aux IgG4 est détectée dans les septums alvéolaires épaissis [211] .La présence d'une infiltration à éosinophiles et formation de follicules lymphoïdes dans 50% des cas [17]. L'atteinte pulmonaire peut comprendre: des nodules solides péri bronchiques ou péri vasculaires et interstitium alvéolaire [194].

Le type nodulaire solide comprend une masse hilare ou périphérique formant une lésion lymphoplasmocytaire [194]; les alvéoles adjacents sont siège d'une infiltration interstitielle. Dans les cas impliquant le hile, une inflammation sclérosante de la paroi bronchique est identifiée et presque toujours accompagnée par l'implication des glandes bronchiques.

Le type bronchovasculaire est caractérisé par une infiltration lymphoplasmocytaire répartie le long des canaux lymphatiques, avec une expansion interstitielle et l'extension le long des faisceaux bronchovasculaires, des septums interlobulaires, et de la plèvre. Une dilatation lymphatique avec histiocytes montrant un emperipolesis des lymphocytes.

Dans le type alvéolaire, l'infiltration lymphoplasmocytaire est limitée à l'interstitium alvéolaire et est difficile alors à distinguer de pneumonie interstitielle. Une atteinte pleurale est noté généralement sous forme d'un épaississement fibreux accompagné d'une infiltration lymphoplasmocytaire chronique avec ou sans exsudat fibrineux [194].

8.2 Péricardite inflammatoire associée aux IgG4 :

Plusieurs travaux ont démontré que la fibrose péricardique inflammatoire est une manifestation de la fibrosclérose multifocale systémique [212]. Sugimoto et al. ont rapporté le cas d'un homme de 68 ans qui a présenté une péricardite constrictive, et dont le marquage du péricarde excisé avec des anti-anticorps IgG4 a révélé une infiltration cellulaire à IgG4 [213]. Ce patient a développé un épanchement pleural et une fibrose pleurale six mois après la péricardotomie. Un autre travail a signalé un patient de sexe masculin âgé de 83ans avec fibrose péricardique qui a succombé à une insuffisance cardio-respiratoire dû à un épanchement péricardique massif, l'autopsie a montré une infiltration par des IgG4 dans le péricarde, ainsi que dans la plèvre viscérale et pariétale, dans le pancréas et

le tissu rétro-péritonéale [214]. Ce patient avait des antécédents de pancréatite auto-immune. Ces observations montrent que la péricardite inflammatoire peut aussi être un aspect de la maladie à IgG4 [130].

8.3 Atteinte myocardique :

La maladie à IgG4 peut être à l'origine de fibrosclérose du myocarde mais il semblerait que cette atteinte ait été moins étudiée [215]. La sarcoïdose cardiaque peut être l'un des troubles associés à l'infiltration de cellules lymphocytaires et de développement de la fibrose dans le cœur [216]. Nobukazu et coll ont étudié la relation entre sarcoïdose et maladie associée aux IgG4 cardiaque, mais ils n'ont pas pu trouver une relation significative entre ces conditions [214]. Il n'est pas encore connu si la maladie à IgG4 serait une assise à la pathogénie d'autres troubles du myocarde provoquant une fibrose cardiaque, ceci doit être évalué dans d'autres études.

Notre patient était asymptomatique sur le plan respiratoire et cardiaque, avec

Une radiographie thoracique normale et une TDM thoracique qui avait montré :

Des ganglions infra centimétriques à centre graisseux, sans anomalie intra parenchymateuse, pariétale ou pleurale.

9. Autres atteintes d'organes

La liste et le nombre d'atteintes d'organes associées à la maladie à IgG4 augmentent rapidement dans la littérature. Parmi ces autres atteintes d'organes :

1. Les atteintes endocriniennes :

1.1 L'atteinte thyroïdienne :

L'implication de la glande thyroïde dans le cadre de l'éventail des atteintes liées aux IgG4 est de plus en plus rapportée [217]. Les patients atteints de PAI ont souvent des preuves concomitantes d'hypothyroïdie, avec des niveaux accrus d'anticorps anti thyroglobuline [194] Le mécanisme pathogénique exact de ce phénomène n'a pas encore été élucidé. Elle se caractérise par un goitre très ferme, de constitution rapide avec des signes de compression locale fréquents faisant suspecter une étiologie néoplasique. Une hypothyroïdie est plus fréquente dans ces thyroïdites liées aux IgG4 et le recours à la chirurgie est courant, probablement à cause de la présentation pseudo tumorale initiale [36].

La thyroïdite d' Hashimoto (TH) a été considérée comme une entité clinico-pathologique bien définis, caractérisée par la présence de goitre et d'auto anticorps sériques. Récemment, un sous-type unique de TH a été décrit, caractérisé par la présence d'une fibrose importante storiforme et tourbillonnantes, de nombreux plasmocytes IgG4 infiltrant et des taux sériques élevés d'IgG4 [17], et appelée Thyroïdite d'Hashimoto liée aux IgG4 [17]. Parmi 23 patients avec TH ayant subi une thyroïdectomie totale, 14 patients (60,8%) ont été étiquetés TH liée aux IgG4, mais il n'y avait aucune différence significative de positivité pour les auto-anticorps anti thyroïdiens dans la TH liée aux IgG4 et celle non liée aux IgG4 [17]. Une autre étude menée par Li et coll [217], ont séparé 70 cas de TH en 2 groupes: 19 cas liés aux IgG4 et 51 cas non liés aux IgG4. Le 1er groupe comprend le plus grand degré de fibrose stromale, l'infiltration lymphoplasmocytaire, et la destruction des cellules

folliculaires de la thyroïde que l'autre groupe. Le groupe lié aux IgG4 est associé à un taux plus élevé d'auto anticorps thyroïdiens en circulation, a un sexe ratio femme/homme plus diminué.

Le lien entre la maladie à IgG4 et la thyroïdite de Riedel [217,218] a été établi en 2006 [205]. Un tiers des patients atteints de thyroïdite de Riedel ont une fibrosclérose multifocale, y compris la cholangite sclérosante, La fibrose des glandes salivaires, la Fibrose rétro péritonéale, ou une pseudotumeur orbitaire fibreuse [205, 218] avec infiltration avec plasmocyte à IgG4[219] .Un autre patient a montré une thyroïdite de Riedel associée à une atteinte des voies biliaires, des glandes lacrymales et pulmonaire [205].

1.2 L'atteinte hypophysaire :

Shimatsu et al.ont revu 22 cas d'hypophysite liée aux IgG4 qui avaient été rapportés dans la littérature et dans des résumés de réunions scientifiques. Les caractéristiques cliniques ont été les suivantes:

- prépondérance chez les hommes âgés
- la tendance de présenter des signes de dysfonctionnement de l'hypophyse antérieure et postérieure
- présence d'une tige épaisse et / ou de masse hypophysaire sur l'IRM [220,36]
- élévation des taux sériques d'IgG4
- une bonne réponse aux glucocorticoïdes
- la présence de maladies systémiques liées aux IgG4 [221].Cependant, quelques cas d' hypophysite liée aux IgG4 rapportée sans atteinte d'autres organes [222].

Le diagnostic différentiel se pose avec les hypophysites lymphocytaires qui sont caractérisées par une infiltration lymphocytaire, une fibrose réactionnelle, la formation de follicules lymphoïdes peut s'observer aussi [222].

L'immunohistochimie reste alors un moyen de différenciation important car elle permet de mettre en évidence une infiltration aux plasmocytes à IgG4 dans l'atteinte hypophysaire, contrairement aux autres hypophysites lymphocytaires [222].

2. L'atteinte orbitaire :

L'atteinte orbitaire n'est pas aussi bien connue que l'atteinte salivaire. La cohorte la plus importante comporte 21 patients [223] Dans la majeure partie des cas, il s'agit d'une atteinte lacrymale bilatérale. Le patient se présente généralement avec une tuméfaction orbitale non douloureuse, avec ou sans baisse de l'acuité visuelle ou avec une sécheresse lacrymale (60,65.emergent/64 art 12). L'extension de la sclérose peut mener à une baisse de l'acuité visuelle et peut causer parfois une atrophie du nerf optique menant à la cécité [194]. L'aspect histologique est superposable à celui des autres atteintes du syndrome d'hyper IgG4, à l'exception des thromboses [36]. Geyer a proposé que les atteintes salivaires et orbitaires (pseudotumeurs orbitaires [6], atteinte lacrymale à IgG4) du syndrome d'hyper IgG4 soient regroupées sous le terme de « sialadénite et dacryoadénite à IgG4 » [135]

Le diagnostic différentiel peut se poser sur le plan clinique et radiologique, avec les pseudotumeurs inflammatoires et les lymphomes.

3. L'atteinte neurologique :

Il a été décrit un cas de compression médullaire d'apparition subaiguë en rapport avec une masse de la dure mère formée d'un infiltrat lymphoplasmocytaire riche en plasmocytes IgG4+ associée à une fibrose chez une patiente qui avait une atteinte salivaire imputable à la maladie à IgG4 [224]. La Maladie à IgG4 semble être

une cause de pachyméningite hypertrophique[222] qui touche plutôt les hommes âgés et qui se manifeste par des céphalées, une atteinte des paires crâniennes ou une myélopathie et dont la corticosensibilité est remarquable [36], on note aussi la réponse de certains patients aux immunosuppresseurs [225].

4. L'atteinte prostatique :

La localisation prostatique a été décrite chez des patients avec ou sans PAI [219]. Les patients ont des signes fonctionnels urinaires en rapport avec l'augmentation de volume de la prostate retrouvée au toucher rectal [36].

Les symptômes et les résultats radiologiques s'améliorent après corticothérapie.

Histologiquement, la prostate montre une infiltration dense de plasmocytes IgG4 positifs et des lymphocytes, une phlébite oblitérante, la glande est atrophiée avec une dense fibrose.

5. L'atteinte mammaire :

Les mastites liées aux IgG4 peuvent se présenter comme des masses indolores simples ou multiples unilatérales ou bilatérales, avec ou sans atteinte systémique liée aux IgG4 [194].elle est caractérisée par un infiltrat lymphoplasmocytaire éminent avec formation des follicules lymphoïdes, une fibrose parcellaire, et une atrophie des lobules. La phlébite est également vue dans certains cas. Le diagnostic différentiel peut se faire avec un lymphome en présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire ou avec la maladie de Castleman dans sa forme hyalino-vasculaire, si les follicules avec modifications régressives sont vus [194].

6. L'atteinte cutanée :

L'atteinte cutanée dans le cadre de cette pathologie peut être isolée[226] ou faire parti d'une atteinte systémique [194] La présentation clinique est sous forme de plaques ou de nodules cutanés qui tend à impliquer la tête et le cou. L'examen

microscopique révèle une infiltration nodulaire lymphoplasmocytaire du derme et de l'hypoderme avec formation de follicules lymphoïdes. Un certain nombre nettement accru de plasmocytes IgG4 +, petits lymphocytes, et un nombre variable d'éosinophiles est identifié [194].Le traitement par thalidomide de cette forme, semble avoir des résultats spectaculaire, utilisé dans deux cas (par Ora et coll), par analogie aux pseudolymphomes. La fibrose et les anomalies vasculaires étant notables dans la maladie à IgG4, ont supposé qu'outre l'effet anti inflammatoire, la thalidomide puisse agir sur les cytokines impliquée dans les voies pro fibrotiques et angiogéniques. Les analyses immunohistochimiques sont en cours pour étayer cette hypothèse.

7. Autres :

Des cas de maladie à IgG4 ont été signalés dans les vésicules séminales [227], les sinus paranasaux [228], le col de l'utérus (fibrose idiopathique cervicale)[229],et le mesentère [230].des entités douteuses comprenant actuellement l'œsophagite auto-immune et la Transformation angiomatoïde nodulaire sclérosante de la rate (TANS), qui présentent certaines caractéristiques qui se chevauchent avec les maladies à IgG4, y compris la présence de cellules plasmiques et de sclérose[231].Toutefois, il n'existe pas de preuves formelles permettant de mettre ces lésions sous le cadre de cette entité pathologique.

IV. Le traitement

Il n'y a eu aucune étude randomisée et contrôlée pour le traitement de la maladie associée aux IgG4. Les questions relatives au traitement de la PAI ont été examinées dans le détail, mais les meilleures données soutenant toutes les approches de traitement sont basées sur des études rétrospectives qui ont inclus des patients relativement peu nombreux et de rapports de cas. Il n'existe pratiquement pas de données sur le traitement des atteintes extrapancréatiques. Même les études de la PAI qui ont inclus des patients porteurs d'une atteinte extrapancréatique (sialadénite par exemple, dacryoadénite, fibrose rétropéritonéale..) n'ont pas commenté de manière systématique les résultats du traitement dans ces organes [232].

1. Pourquoi traiter la maladie liée aux IgG4 ? :

L'histoire naturelle de la maladie à IgG4 reste encore mal connue. Bien qu'une régression spontanée des symptômes ait été rapportée chez quelques patients [6], les séries de traitements signalées à ce jour - de nature rétrospective - ont été limitées en général à de courte période de suivi [232]. Le risque de rechute, d'atteinte d'autres organes ou de complications est fréquent. Cette maladie fibrosclérosante peut en effet entraîner un dysfonctionnement permanent de systèmes [87,206]. Peu de patients avec PAI ont développé au bout de mois ou d'années une cirrhose hépatique avec hypertension portale [143]. Des conséquences potentiellement irréversibles dans d'autres systèmes organiques ont été rapportées comprenant dissection aortique [4,5], fibrose irréversible dans le rétropéritoine [6] ou dans la glande thyroïde [7], ainsi que le dysfonctionnement chronique des glandes salivaires et lacrymales[232]. Ce qui rend nécessaire la mise en route d'un traitement, dans la très grande majorité des cas.

2. La corticothérapie :

Le traitement de référence de la maladie associée aux IgG4 largement admis est la corticothérapie. Wakabayashi *et coll* [8], ont rapporté que la tuméfaction du pancréas s'est améliorée dans neuf des 37 patients avec PAI (24%) sans traitement. Kubota *et coll* [9], ont comparé les présentations clinico-pathologiques de 8 patients avec PAI avec une rémission spontanée à ceux de 12 patients qui sont entrés en rémission après un traitement aux glucocorticoïdes. Les patients qui ont obtenu des rémissions spontanées sans nécessiter un traitement aux glucocorticoïdes avaient un taux relativement bas d'IgG4 sérique au départ, n'avaient ni ictère obstructif ni diabète et montraient une tuméfaction plutôt focale du pancréas. Ces deux études ont été critiquées car aucune n'avait distingué entre malades porteurs d'une PAI type I et PAI type II [233].

Plusieurs rapports à partir de petites séries [151] et une enquête nationale par le Comité de recherche de maladies pancréatiques réfractaires du Japon [232] ont fourni des preuves d'un taux de rémission significativement plus élevé chez les patients traités avec stéroïdes par rapport à ceux qui n'ont pas reçu de traitement. Les glucocorticoïdes ont également été signalés comme importants pour raccourcir le temps de rémission [14] et améliorer la fonction pancréatique exocrine [14]. Selon ces données, le traitement glucocorticoïde est devenu un traitement standard pour la PAI au cours des dernières années.

Kamisawa *et coll* [234] ont mené une grande étude rétrospective, multicentrique, au niveau de 17 centres de référence au Japon pour évaluer l'efficacité du traitement aux glucocorticoïdes dans la PAI. Le taux de rémission chez les patients traités était significativement plus élevé (98%) que celui des patients qui ne l'ont pas reçu (74%). Les auteurs ont également suggéré un bénéfice du maintien d'une dose d'entretien de glucocorticoïdes dans le but de prévenir les rechutes.

Dans le registre national français, une efficacité de la corticothérapie était rapportée dans 90 % des cas [96].

La corticosensibilité constitue une des caractéristiques usuelles de la maladie associée aux IgG4, représentant même un des critères diagnostiques de PAI de la Mayo Clinic [146]. Tout patient alors porteur d'une PAI ou d'une autre manifestation de la maladie à IgG4 est un candidat pour la thérapie afin d'empêcher des dommages aux organes à court ou à long terme et l'apparition d'atteinte d'autres organes [232].

2. 1 La réponse aux glucocorticoïdes :

La réponse est généralement évidente dès les 2 premières semaines de traitement. La littérature se réfère à des rémissions cliniques confirmées (exemple de normalisation de la glycémie chez des patients atteints de PAI avec diabète, c'était le cas de 46% des patients de la série d'Ito et coll. [235]), biochimiques (normalisation des tests de fonction hépatique anormale), sérologiques (normalisation des concentrations sériques d'IgG4) obtenues plus tard, et à des rémissions radiologiques qui mettent plus de temps : plusieurs semaines à quelques mois [232/235]. Il est important de souligner que la rémission intéresse essentiellement les lésions inflammatoires, alors que les lésions fibrosantes ne disparaissent pas. Nishimori et coll [236], avaient rapporté un taux de rémission de 98,4% (123/125) chez les patients traités par corticoïdes, comparé à un taux de 87,5%(14/16) chez ceux qui n'avaient pas reçu de traitement. Par ailleurs, la rémission avait été obtenue dans un délai moyen de 89,7 jours et 149,8 jours dans les deux groupes respectivement. Dans leur série de 11 malades, Chruch et coll [238] avaient trouvé que tous leurs patients avaient été mis en rémission clinique dans les 4 semaines qui ont suivi le début de la corticothérapie. Hirano et coll [236] avaient rapporté une évolution décrite comme 'non favorable' dans 70% chez les

patients non traités, contre 32% chez ceux ayant reçu une corticothérapie. De leur côté, Ito et coll. avaient rapporté dans leur série de 21 patients, un taux de récurrence de 29% dans le groupe traité contre 40% dans le groupe non traité [237]. Les concentrations sériques d'IgG4 chez 115 patients parmi les 182 soit 63% de l'étude de Kamisawa et coll [234], étaient élevées. Avec le traitement par glucocorticoïdes, ces concentrations se sont complètement normalisées.

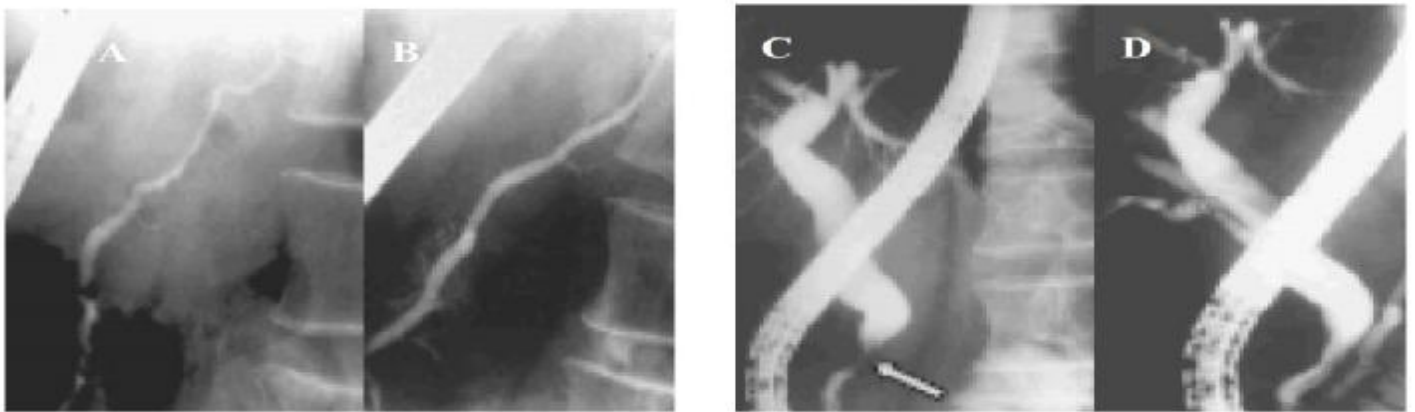


Figure 29 :

A/ une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) montrant des images typiques de la pancréatite principale avec une paroi irrégulière

B/ Amélioration de l'aspect du canal pancréatique principal après traitement

C/ Sténose de la partie intra pancréatique de la voie biliaire principale (flèche) /

D/ disparition de la sténose de la voie biliaire principale après traitement [237].

Le taux d'IgG4 semble également être un facteur prédictif de rechute de la maladie. La stabilité des concentrations pendant une rémission clinique est rassurante à l'égard de la poursuite de cette rémission, mais la plupart des patients ont une élévation des IgG4 après l'arrêt des glucocorticoïdes et seule une minorité de ces cas rechute [232].

La preuve d'une rémission par étude histologique n'est pas recommandée, du fait des difficultés de la réalisation des biopsies. Ainsi, une réponse clinique et radiologique aux corticoïdes permet de rassurer le praticien et le conforte dans son diagnostic en cas de doute [237].

Certains patients avec manifestations extra pancréatiques de la maladie à IgG4 semblent aussi répondre aux glucocorticoïdes (exemple de la fibrose rétropéritonéale) [1].

2.2 Protocoles thérapeutiques :

Plusieurs protocoles de glucocorticoïdes ont été rapportés dans la littérature [232].

Les modalités de cette corticothérapie (posologie d'attaque, rythme de décroissance, dose et durée d'un éventuel traitement d'entretien) restent difficiles à déterminer étant donné l'absence de travaux prospectifs randomisés [6]. On distingue deux approches thérapeutiques à l'heure actuelle.

La première, émanant d'un consensus japonais, propose de débiter à la dose de 0,6 mg/kg/j de Prednisone pendant deux à quatre semaines suivie d'une décroissance progressive sur trois à six mois jusqu'à la dose de 5 mg/j, puis d'une dose d'entretien de 2,5 à 5mg/j pendant trois ans . 25% des patients dans l'étude rétrospective à long terme rapportée par Kamisawa *et coll.* ont déclaré une poussée de la maladie, malgré un traitement d'entretien [15].

La deuxième, est l'approche de la Mayo Clinic [36], qui propose de débiter avec 40 mg/J pendant quatre semaines, puis décroissance de 5 mg par semaine pendant sept semaines, avec arrêt de tout traitement à 11 semaines. Plus de 50% des patients avec PAI dans cette étude ont rechuté dans une médiane de 3 mois après l'arrêt [235] La plupart des patients qui ont rechuté avaient une cholangite associée. Une corticothérapie en bolus a été proposée dans le cas où une prothèse ne peut être posée. Une disparition de l'ictère a été même signalée [234], comme c'est le cas de notre patient.

Une mauvaise réponse aux corticoïdes devrait faire reconsidérer le diagnostic [234].

Aucune preuve ne permet de préciser si ces protocoles peuvent être appliqués aux autres atteintes extrapancréatiques.

3. Autres alternatives thérapeutiques :

Malgré les résultats obtenus sous corticothérapie ; l'utilisation de cette dernière reste potentiellement dangereuse dans la mesure où la maladie à IgG4 survient chez des patients âgés avec risque d'ostéoporose et d'intolérance aux glucoses surtout à long terme.

Parmi les traitements de deuxième ligne proposés, Les agents immunosuppresseurs utilisés chez les patients avec PAI réfractaire ou en rechute, par extrapolation de leur efficacité contre d'autres maladies auto immunes (par exemple hépatites auto immunes) ou chez des patients avec transplants réfractaire ou en rechute [232].

Toutefois, les données concernant leur efficacité sont peu nombreuses et les recommandations sont fondées principalement sur les petites séries de cas rétrospectives et des rapports de cas [238] .

3.1 L'azathioprine et le mycophénolate mofétil :

L'approche de la Mayo Clinic est d'employer des agents immunosuppresseurs chez les patients qui ont présenté un échec à la Prednisone au moins une fois. Les agents de choix sont l'azathioprine, la molécule la plus utilisée (2,0 à 2,5 mg / kg / jour) ou le mycophénolate mofétil [6] (750 mg deux fois par jour) [235]. Les périodes de suivi rapportées chez les patients traités avec ces schémas restent courts, avec une moyenne de 6 mois (extrêmes: 2-19 mois).

3.2 Le Rituximab :

Certains patients atteints de PAI et autres atteintes à IgG4 ont des réponses incomplètes à un traitement par glucocorticoïdes et aux agents immunosuppresseurs traditionnels [232].

La déplétion des lymphocytes B par le Rituximab est maintenant considérée comme une stratégie thérapeutique efficace pour le pemphigus vulgaire, une condition auto-immune médiée par les autoanticorps de la sous-classe IgG4. [239] La première suggestion que le Rituximab pourrait être efficace dans la maladie à IgG4 découlait de l'utilisation de cet agent chez un patient avec cholangite à IgG4, PAI, et une atteinte oculaire réfractaire aux glucocorticoïdes et à la 6-mercaptopurine [6].

Le succès du traitement de quatre patients avec PAI, cholangite, aortite et sialadénite à IgG4 dont la maladie était devenue réfractaire à plusieurs médicaments immunosuppresseurs a été rapporté dans la littérature. Les quatre patients ont montré une réponse clinique et sérologique. Les baisses rapides observées des IgG4 sériques contrastent fortement avec les effets du Rituximab dans d'autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde. En outre, les Immunoglobulines G4 semblaient être la seule sous classe d'IgG affectée à un degré significatif par la Rituximab [232].

La confirmation et le raffinement de ces résultats dans de plus larges études sont nécessaires afin de clarifier cette amélioration potentielle dans la maladie à IgG4 et contribuerait à élucider certains aspects pathogénique de cette affection.

3.3 Le Bortézomib:

Le Bortézomib, molécule anticancéreuse inhibant le protéasome, est utilisé pour traiter le myélome multiple. La cytotoxicité contre les cellules plasmatiques est une caractéristique majeure de cette molécule. En raison de la richesse plasmocytaire des infiltrats inflammatoires de la maladie à IgG4, l'application de cette molécule semble être une stratégie de traitement rationnel. Son utilisation chez un patient avec atteinte pulmonaire et pseudotumeur orbitaire liées aux IgG4 récurrente, a permis une nette amélioration [232]. En revanche d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'efficacité et préciser les effets potentiels de ce traitement.

D'autres molécules ont été rapportées dans la littérature telle que la 6-mercaptopurine, le cyclophosphamide [6] ainsi qu'un cas d'atteinte cutanée traitée par Thalidomide [226].

Trop peu de données sont disponibles pour pouvoir évaluer correctement l'efficacité et la tolérance de ces traitements.

CONCLUSION

La maladie à IgG4 est une maladie fibro-inflammatoire, rare, d'incidence probablement sous estimée et parfois confondu avec plusieurs pathologies.

La liste des atteintes d'organes rapportées au cours de la maladie à IgG4 augmente jour après jour, La présentation est souvent multi-systémique, mais n'implique pas toujours le pancréas, comme elle peut être localisée à un organe et les signes cliniques varient en fonction de l'organe atteint. Devant les similitudes des profils cliniques, biologiques, histologiques et évolutifs présentés par ces patients, l'idée d'une « maladie systémique associée aux IgG4 » prédomine actuellement dans la littérature. Atteinte(s) d'organe(s) fibro-inflammatoire(s), élévation des IgG4 sériques et fibrose avec infiltrat lymphoplasmocytaire (avec prédominance de plasmocytes IgG4+) constituent les pierres angulaires du diagnostic. Cependant, devant l'absence de critères diagnostiques internationaux validés, l'« acuité » des critères biologiques et histologiques reste à déterminer. En effet, l'élévation des IgG4 sériques reste un marqueur biologique non spécifique, retrouvé chez certains patients atteints de pathologies variées (néoplasiques, infectieuses ou systémiques comme au cours de la maladie de Wegener ou encore de la maladie de Castleman). Les données histologiques et physiopathologiques émanent essentiellement des publications sur la PAI et le rôle propre des IgG4 dans cette maladie est encore mal compris.

Le pronostic reste encore mal connu. La reconnaissance précoce et la gestion de ce processus de la maladie sont nécessaires pour prévenir la sclérose et les dommages d'organe permanent.

L'évolution est généralement favorable sous corticothérapie

La place des biothérapies et autres thérapeutiques immunosuppressives dans cette maladie est à préciser.

Une prise en charge thérapeutique bien codifiée n'est possible que par la réalisation d'études prospectives regroupant de grandes séries.

RESUME

Résumé

La maladie à IgG4 est une maladie émergente, encore mal connue, son incidence au Japon serait de 0.28-1.08/100.000. Elle est caractérisée par la présence d'une ou plusieurs atteintes fibro-inflammatoires d'organes, associées le plus souvent à une élévation des IgG4 sériques. Les difficultés inhérentes au diagnostic et à la thérapie de cette affection découlent en grande partie de la diversité des atteintes liées à cette pathologie, les diagnostics différentiels qui en émanent et la méconnaissance de sa physiopathologie.

Plusieurs études ont été faites pour éclaircir les mécanismes relatifs à cette pathologie parmi lesquelles, L'hypothèse d'une origine auto-immune, allergique ou encore génétique mais aucune n'a été confirmée.

Nous rapportons un cas de cholangite, cholecystite et atteinte ganglionnaire à IgG4 diagnostiqué en service d'anatomie-pathologique CHU Ibn sina Rabat, suivi au service de médecine interne du même hôpital en 2011, avec revue de littérature.

L'âge de début de la maladie se situe classiquement entre la cinquième et la septième décennie de vie, avec un âge moyen au diagnostic autour de 60 ans. Le sex-ratio est en faveur d'une prédominance masculine, avec cependant des variations en fonction des atteintes d'organes concernés. Dans notre cas le patient est âgé de 21ans.

Les signes cliniques varient selon l'organe atteint et ne sont pas spécifiques.

Le signe révélateur de notre patient était un ictère cholestatique.

De nombreux critères diagnostiques ont été proposés, tenant compte de l'aspect histologique de la maladie, à savoir l'infiltration lympho-plasmocytaire diffuse, la fibrose irrégulière, parfois l'infiltration à éosinophiles, une vascularite oblitérante et un ratio IgG4/ IgG qui doit être supérieur à 40%, D'autres critères cliniques, radiologiques et sérologiques ont été établis pour retenir ce diagnostic.

Dans notre cas le diagnostic était porté sur l'infiltration lymphoplasmocytaire, la fibrose, un rapport ratio IgG4/IgG supérieur à 50%, une vascularite oblitérante et l'aspect radiologique montrant un épaissement de la Voie biliaire principale et des voies biliaires intra hépatiques avec multiples adénopathies.

Il n'y pas de prise en charge thérapeutique codifiée pour la maladie à IgG4, la majorité des études ont prouvé sa corticosensibilité, d'autres molécules ont été rapportées dans la littérature. Notre patient été mis sous corticothérapie avec amélioration clinique et radiologique.

Le pronostic à long terme reste encore mal connu.

Summary

IgG4 disease is an emerging disease, poorly understood, its incidence in Japan would 0.28-1.08/100.000.is characterized by the presence of one or more affected fibro-inflammatory organ, most often associated with an elevation of serum IgG4. The difficulties in diagnosis and therapy of this condition are largely the result of the wide range of attacks linked to this pathology, differential diagnoses emanating from and ignorance of its pathophysiology.

Several studies have been made to elucidate the mechanisms related to this pathology among which, the hypothesis of an autoimmune, allergic or genetic but none has been confirmed.

We report a case of sclerosing cholangitis, cholecystitis and lymphadenopathy related to IgG4, diagnosed in the department of pathology university hospital of Avicenna and treated in the department of Internal Medicine at the same hospital in 2011, with literature review.

The age of onset is typically between the fifth and seventh decade of life, with a mean age at diagnosis around 60 years. The sex ratio is in favor of a predominantly male, with large variations according to suffering bodies. In our case the patient was a 21 years old man. Clinical signs vary with the organ involved and are not specific. The revealing sign of our patient had cholestatic jaundice. Many diagnostic criteria have been proposed, taking into account the histological appearance of the disease, namely diffuse infiltrating lymphocytes and plasma cells, irregular fibrosis, sometimes eosinophilic infiltration, obliterative vasculitis and a ratio of IgG4 / IgG exceeding 40%, other clinical, radiological and serological criteria were established. In Our case, the diagnosis was based on lymphoplasmacytic infiltration, fibrosis,obliterative phlebitis an IgG4/IgG ratio above 50% and the

radiological aspect showing a thickening of the main bile duct and intrahépatoc bucts with multiple lymphadenopathy.

There is no codified therapeutic management for IgG4 disease; most studies have proven the effective sensitivity of this disease to steroids. Other molecules have been reported in the literature. Our patient was treated with steroids with clinical and radiological improvement.

The long-term prognosis of this disease remains unclear.

ملخص

يعتبر المرض المتعلق ب IgG4 مرضا حديث الإكتشاف ولم يتم التعرف عليه

بعد في جميع الأوساط الطبية، يقدر معدل الإصابة به في اليابان ب: -0.28

1.08/100.00 ويتميز هذا المرض بالتهاب ليفي لعضو أو أكثر مرفوقا

بارتفاع في معدل IgG4 في المصل.

صعوبة تشخيص و علاج هذه الحالة راجع إلى تعدد الإصابات في مختلف

الأعضاء و تعدد التشخيصات التفريقية الممكنة إضافة إلى الغموض المرتبط

بفيزيولوجية هذا المرض.

أجريت عدة دراسات لتوضيح آليات هذا المرض، ومن بينها فرضية المناعة

الذاتية وفرضية الحساسية و فرضية الوراثة، لكن لم تثبت صحة أي منها حتى

الآن.

نستعرض في هذه الدراسة حالة إلتهاب الأقنية الصفراوية ، التهاب المرارة

المرتبط بال IgG4 مع إصابة العقد اللمفاوية، شخص بقسم التشريح الدقيق

بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط و عولج بقسم الطب الباطني من نفس

المستشفى سنة 2011 مع مراجعة الأدبيات الطبية.

يتراوح سن الإصابة بهذا المرض عادة بين الخمسينيات و السبعينيات و تفوق

نسبة الإصابة عند الذكور نسبة الإصابة عند الإناث مع وجود فوارق حسب

الأعضاء المصابة، يبلغ سن مريضنا 21 سنة.

تختلف العلامات السريرية باختلاف الأعضاء المصابة و ظهورها ليس بمؤشر كاف للتأكد من الإصابة بالمرض.

العلامة الكاشفة عن المرض عند الحالة المستعرضة هي إصفرار كوليستاتي. تم اقتراح العديد من المعايير التشخيصية باعتبار الجانب النسيجي للمرض : التسرب للمفومصلي المنتشر، التليف و في بعض الأحيان تسرب الإيوزينوفيلات و الإلتهاب المقلص للأوعية و الضرر الناتج عنه و خارج IgG/IgG4 يفوق 40% كما تم استعمال معايير سريرية أخرى للإحتفاض بهذا التشخيص.

في الحالة المستعرضة، تم التشخيص اعتمادا على تسرب لمفوبلازمي بخارج IgG/IgG4 يفوق 50% وتليف مصحوب بتضرر ناتج عن الإلتهاب المقلص للشرايين و نتائج الفحص الإشعاعي الذي يبين انتفاخا في القنوات الصفراوية الكبدية مع تورم العديد من العقد اللمفاوية.

لا يوجد حاليا أي علاج خاص لهذا المرض، غير أن معظم الدراسات بينت فعالية الكورتيكويد و بعض العلاجات الأخرى التي تم ذكرها في الأطروحة تم علاج الحالة المستعرضة بالكورتيكويد مع تحسن بيولوجي و تحسن في العلامات السريرية.

مع ذلك تبقى تطورات المرض مجهولة على المدى البعيد.

BIBLIOGRAPHIE

1. Guy H Neild* et coll Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease.
2. Sarles H, Sarles JC, Muratoren R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosing of the pancreas-an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961;6:688-98.
3. Toki F, Kozu T, Oi I. An usual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP. A report of four cases. *Endoscopy* 1992;24: 640.
4. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995.
5. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001.
6. M. Ebbo, A. Gradosa, L. Danielb, F. Vélyc, J.-R. Harléa, M. Pavicd, N. Schleinitza *Maladie systémique associée aux IgG4 : une pathologie émergente ? Mise au point et revue de la littérature. La Revue de médecine interne.*2011.
7. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Itoh T, Inui K, Irie H, et al. Japanese clinical guideline for autoimmune pancreatitis. *pancreas* 2009;38:849-66.
8. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002.
9. takahiro Nakawasa et al. Diagnostic procedures for IgG4 related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary pancreat Science* 2011.

10. Grazyna T. ROmpa. Sclerosing cholangitis associated with retroperitoneal fibrosis: a cas of multisystem fibroinflammatory disorder. Hepato int 2010.
11. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. Pancreatology. 2006.
12. Zen Y, Sawazaki A, Miyayama S, et al. A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (auto immune pancreatitis).human pathology 2006.
13. Rukako Tamai .A case of IgG4 related tubulointerstitiel nephritis concurrent with henoch-shonlein purpura nephritis.allergy,asthma and clinical immunology 2011.
14. Kamisawa T, Chung JB, Irie H, et al. Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis (KOKURA 2007). Japon-Corée Symposium sur pancréatite auto-immune (Kokura 2007. Pancréas 2007
15. T, Funata N, Hayashi Y. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis is a pancreatic lesion of IgG4-related systemic disease. Am J Surg Pathol 2004.
16. Kitagawa S,zen Y,harada K, abundant IgG4 -positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis(Kuttner's tumor).Am J surg pathol.2005
17. hisanori Umehara .kazuichi Okazaki A novel clinical entity, IgG4 RD: general concept and details.Mod rhumatol 2011.
18. Zen Y, Kitagawa S, Minato H, Kuramaya H, Katayanagi K, Masuda S, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. Hum Pathol 2005.

19. 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*. 2003.
20. van der Vliet HJ, Perenboom RM. Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis. *Ann Intern Med*. 2004.
21. Zen Y, Fujii T, Sato Y, Masuda S, Nakanuma Y. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4 related disease *Mod Pathol*. 2007.
22. Yamamoto M, Takahashi H, Hasebe K, Suzuki C, Naishiro Y, Hayashi T, et al. The analysis of interleukin-6 in patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome—expansion of SIPS to the territory of Castleman's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009
23. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y et al Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009.
24. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, Stone JH, Zukerberg LR Lauwers GY, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol* 2010.
25. Kamisawa T, Chen P, Tu Y, et al Pancreatic cancer with a high serum IgG4 concentration. *World J Gastroenterol*. 2006
26. Witkiewicz AK, Kennedy EP et al. Synchronous autoimmune pancreatitis and infiltrating pancreatic ductal adenocarcinoma: case report and review of the literature. *Hum Pathol*. 2008.
27. Gill J, Angelo N, Yeong ML, McIvor N. Salivary duct carcinoma arising in IgG4-related autoimmune disease of the parotid gland. *Hum Pathol*. 2009.

28. Cheuk W, Yuen H, Chan A, Shih L, Kuo T, Ma M, et al. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4? chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4- related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol*. 2008.
29. David Male .immunologie : aide memoire illustré 2004.
30. Abbas A, Litchman AH, pober JS.cellular and molecular immunology.4th ed.2000.
31. Ajay nirula, Scott M. what is IgG4? A review of biology of a unique immunoglobulin subtype. *current opinion in rheumatology* 2011.
32. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009.
33. Meulenberoeck AJ,zeijlemaker WP.Human IgG Subclasses: useful diagnostic markers for immunocompetence.1996.
34. Acouturier A, Danon F et al.Measurement of serum IgG4 levels by competitive immunoenzymatic assay with monoclonal antibodies.*J immunol Methods* 1984.
35. French MA.Serum IgG subclasses in normal adults. *Monogr allergy* 1986.
36. Hermet M et al, Maladie fibrosclérosante à IgG4. *Presse Med* (2011)
37. Hussain R, Poindexter Rw et al.control of allergic reactivity in human filariasis. Predominant localisation of blocking antibody to the IgG4 subclass. *J Immunology* 1992.
38. Jeannin P et al.IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10.*J immunology* 1998.
39. Horner AA et al. Immunostimulatory DNA inhibits IL-4 dependant IgE synthesis by human B cells.*J Allergy Clinic immunology* 2001.

40. Robinson DS et al. How do we avoid developing allergy: modifications of the Th2 response from B cell perspective. *J allergy clin Immunol* 2001.
 41. Bloom JW, Madanat MS et al. Intrachain disulfide bond in the core hinge region of human IgG4. *Protein Sci* 1997.
 42. Anderson R. Manipulation of cell surface macromolecules by flaviviruses. *Adv. virus Res.* 2003.
 43. le complexe majeur d'histocompatibilité .EMC
 44. Dahmane O. programme d'internat.
 45. Yoh Zen and Yasuni Nakanuma. Pathogenesis of IgG4 related disease. *current opinion in rheumatology.* 2011.
 46. Principes généraux d'immunologie et d'immunisation. 2009
 47. Murphy CA, Langrish CL et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12. in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003.
 48. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J exp med* 2005.
 49. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008.
 50. Murielle corvaisier -chirona, Céline Beauvillaina. Les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes Th17 : fonctions physiologiques et pathologiques. *Immunologie : actualité* 2010
 51. Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med* 2008.
 52. Ethan M. Shevach . Mechanisms of Foxp3+ T Regulatory cell-Mediated suppression. *Immunity* 2009.
- (reflexions rhumatologiques 2010)
53. Didier Clerc. *Reflexions rhumatologiques* .2010.

54. Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne et Serge Weinman. Immunologie: le cours de Janis Kuby, Dunod, Paris, 2003.
55. Kawa S, Ota M, et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. Gastro enterology 2002.
56. Umemura T, Ota M at, Hamano H, Katsuyama Y, Muraki T, Arakura N, et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. Am J Gastroenterol 2008.
57. Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Kiyosawa K, Kawa S. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients Gut 2006.
58. Umemura T, Katsuyama Y, Hamano H, Kitahara K, Takayama M, Arakura N, et al. Association analysis of Toll-like receptor 4 polymorphisms with autoimmune pancreatitis. Hum Immunol 2009.
59. Kawa S, Ota M, et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. Gastroenterology 2002.
60. Park do H, Kim MH, oh HB et al. substitution of asparctic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2008.
61. Hirano K, Asaoka Y et al. No significant relation between relapse of autoimmune pancreatitis and substitution of asparctic acid at postion 57 of DQbeta1. J Gastroenterology 2009.
62. Scalapino KJ, Daikh DI. CTLA 4: A key regulatory point in the control of auto immune disease. Immunology Revue 2008.

63. Chang MC, Chang YT et al. aT cell regulatory gene CTLA4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. Clin chem. 2007.
64. Kochi Y, Yamada R, et al A functional variant in fCRL 3, encoding Fc receptor like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. Nat genet 2005.
65. Yasuni Nakanuma, Yasunori sato, Kenichi Harada. Recent progress of IgG4 related hepatobiliary diseases with emphasis on pathologic aspects and differential diagnosis. Diagnostic histopathology 2011.
66. Aoki S et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients sera. Histopathology 2005.
67. Detlefsen S et al. Deposition of complement C3c, Immunoglobulin G4 and IgG at the basement membrane of pancreatic ducts and acini in autoimmune pancreatitis. Histopathology 2010.
68. Frulloni L, Bovo P, Brunelli S, Vaona B, Di Francesco V, Nishimori I, et al. Elevated serum levels of antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with chronic pancreatitis. Pancreas 2000.
69. Aparisi L, Farre A et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. Gut 2005.
70. Nishimori I, Miyaji E et al Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with pancreatitis. Gut 2005.
71. Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome).

72. Asada M, Nishio A et al Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2006.
73. Löhr JM et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *American journal gastroenterology* 2010.
74. Yamamoto M, Naishiro Y et al. Proteomics analysis in 28 patients with systemic IgG 4 related plasmacytic syndrome. *Rheumatol Int* 2010.
75. Okazaki K, Uchida K et al. Auto immune related pancreatitis is associated with autoantibodies and Th1/Th2 type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000.
76. Yamamoto M, Harada S et al. clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome.
77. Boulanger E, Fuentes V, Meignin V, Mougnot B, Labaume S, Gouilleux-Gruart V, et al. Polyclonal IgG4 hypergammaglobulinemia associated with plasmacytic lymphadenopathy, anemia and nephropathy. *Ann Hematol* 2006.
78. Miyake K, Moryama M et al. Peripheral CD4+ T cells showing a Th2 phenotype in a patient with Mikulicz's disease associated with lymphadenopathy and pleural effusion. *Mod rheumatology* 2008.
79. Kudo-tanaka E, Nakatsuka S et al. A case of Mikulicz's disease with Th2 biased cytokine profile: possible feature discriminable from Sjögren's syndrome. *Mod rheumatology* 2009.

80. Akitake R, watanabe T et al. Possible involvement of Thelper type 2 responses to Toll like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. *Gut* 2010.
81. Suzuki K et al. IgG4 positive multiorgan lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryo sialadenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation. *Rheumatology (Oxford)* 2010.
82. Kanari H et al. role of Thelper 2 cells in IgG4 related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy immunology* 2010.
83. Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, et al. Circulating naive and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008
84. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007.
85. Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Ikeda H, et al. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol* 2010
86. Stone JH, Caruso PA, Deshpande V. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2009. A 26-year-old woman with painful swelling of the neck. *N Engl J Med* 2009
87. Simpson N, Gatenby PA, Wilson A, Malik S, Fulcher DA, Tangye SG, et al. Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010.

88. Zaidan M, Cervera-Pierot P, de Seigneux S, Dahan K, Fabiani B, Callard P, et al. Evidence of follicular T-cell implication in a case of IgG4-related systemic disease with interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2011.
89. Sah RP, Pannala R, Zhang L, Graham RP, Sugumar A, Chari ST. Eosinophilia and allergic disorders in autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010.
90. Okazaki K, Uchida K et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4 related disease. *J gastroenterology* 2011.
91. Kamisawa T, Anjiki H et al. Allergic manifestations in auto immune pancreatitis. *European J Gastroenterol Hepato* 2009.
92. Sah RP, Pannala R et al. Eosinophilia and allergic disorders in autoimmune pancreatitis. *American J gastroenterology* 2010.
93. Kountouras J et al. Autoimmune pancreatitis, *Helicobacter pylori* infection, and apoptosis: a proposed relationship. *Pancreas* 2005.
94. Guarneri F et al .*Helicobacter pylori* and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J cell Mol Med* 2005.
95. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009.
96. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-related systemic disease: clinical, biological, histological features and treatment response in a French cohort. Results of a Multicenter Registry. *Medicine (Baltimore)* 2011.
97. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;
98. Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 2006

99. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009.
100. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011.
101. Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Kurata M et al. Serum IgG4 concentrations and IgG4-related sclerosing disease. *Clin Chim Acta* 2009
102. Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, Tabeya T, Ohara M, Naishiro Y et al. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome – the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med* 2010.
103. Aalberse RC, Van Milligen F, Tan KY, Stapel SO. Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy* 1993
104. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Mizobuchi K, Tanaka T, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol* 2010.
105. Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, Chiu EK, Lam LK, Chan JK. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008
106. Liu LJ, Chen M, Yu F, Zhao MH, Wang HY. IgG subclass distribution, affinity of anti-myeloperoxidase antibodies in sera from patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Nephrology (Carlton)* 2008
107. Jones CC, Hamilton RG, Jordon RE: subclass distribution of human IgG autoantibodies in pemphigus. *J Clin Immunol* 1988
108. Yoh zen, and Yasuni Nakanuma IgG4 related disease A cross sectional study of 114 cases. *American Journal pathology* 2010.
109. Morselli-Labate AM, Pezzilli R. Usefulness of serum IgG4 in the diagnosis and follow up of autoimmune pancreatitis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Gastro- enterol Hepatol* 2009

110. Taguchi M, Kihara Y, Nagashio Y, Yamamoto M, Otsuki M, Harada M. Decreased production of immunoglobulin M and A in autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009
111. Nahon Uzan K, Levy P, O'Toole D, et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005
112. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003
113. Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y et al. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003
114. Takuma K, Kamisawa T, Igarashi Y. Auto-immune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011
115. Hamano H, Arakura N, Muraki T et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006.
116. Lohr JM, Faissner R, Koczan D, Bewerunge P, Bassi C, Brors B, et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am J Gastroenterol* 2010
117. Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC et al. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007
118. Raina A, Greer JB, Whitcomb DC. Serology in autoimmune pancreatitis. *Minerva Gastro- enterol Dietol* 2008

119. Vaglio A, Corradi D et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis : a prospective study. *Am J Med* 2003
120. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* 2009
121. Saeki T, Ito T, Yamazaki H, Imai N, Nishi S. Hypocomplementemia of unknown etiology: an opportunity to find cases of IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome. *Rheumatol Int* 2009.
122. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, Komatsu K, Komiyama Y, Arakura N, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas* 2006
123. Kawa S, Kitahara K, Hamano H, Ozaki Y, Arakura N, Yoshizawa K, et al. A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity. *PLoS One* 2008
124. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009
125. D. Hakem, A. Hamadane , I. Hibouche , A. Berrah. maladie sclérosante liée aux IgG4 entité a redécouvrir. *Communications affichées Medecine Interne CHU bab El oued Alger* 2011.
126. Cheuk W, Lee Kc et al IgG4 related sclerosing disease : a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma .*American J surg pathol* 2009.
127. Deshpande v, Chicano S et al. Autoimmune pancreatitis a systemic immune complex mediated disease. *American J surg pathol*. 2006
128. Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011

129. Shrestha B, Sekiguchi H et al. Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis: report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *Am J Surg Pathol* 2009
130. Zen Y, Inoue D et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009
131. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, Abraham SC, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003
132. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011
133. Geyer JT, Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011
134. Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 2010.
135. Kojima M, Sipos B, Klapper W, Frahm O, Knuth HC, Yanagisawa A, et al. Autoimmune pancreatitis: frequency, IgG4 expression, and clonality of T and B cells. *Am J Surg Pathol* 2007.
136. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol* 2011
137. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007

138. Dhall D, Suriawinata AA, Tang LH, Shia J, Klimstra DS. Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. *Hum Pathol* 2010
139. Kasashima S, Zen Y et al. Inflammatory abdominal aneurysm: close relationship to IgG4 related periarthritis. *American J Surg Pathology* 2008
140. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol* 2009
141. Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2007
142. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006
143. Kim KP, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006.
144. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008
145. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORT criteria. *J Gastroenterol* 2007.
146. Alderlieste YA, van den Elzen BD, Rauws EA, Beuers U. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: one variant of immunoglobulin G4-related systemic disease. *Digestion* 2009.
147. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreatology* 2010.

148. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009.
149. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N et al. Chronic pancreatitis in the elderly in Japan. *Pancreatology* 2004
150. Takayama M, Hamano H et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 2004.
151. Horiuchi A, Kawa S et al. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis *Gastrointest Endosc* 2002.
152. Kamisawa T, Egawa N, Kakajima H et al. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *American J Gastroenterol* 2003
153. Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T JR. et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics *Am J Roentgenol* 1998
154. Furukawa N, Muranaka T et al. Autoimmune pancreatitis: radiologic findings in three histologically proven cases. *J Comput Assist Tomogr* 1998
155. Hyodo N, Hyodo T. Ultrasonographic evaluation in patients with autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2003
156. Shimosegawa T. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis (in Japanese). *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2007.
157. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *Journal of gastroenterology* 2006
158. Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, Nakajima H, Egawa N, Tsuruta K et al. MRI and MRCP findings in autoimmune pancreatitis *World J Gastroenterol*, 2006

159. Kamisawa T, Imai M, Yui Chen P, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, et al. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Pancreas* 2008
160. Kamisawa T. Angiographic findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Radiology* 2005.
161. Muriel Genevay Infante. Pathologies non néoplasiques simulant une tumeur pancréatique. Académie international de pathologie. 2011.
162. Ph. LÉVY et al. la pancréatite auto immune. Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Beaujon.
163. Kamisawa T, Yu Y, Nakajima H et al Usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: A prospective study using IgG4 immunostaining *World J Gastroenterol* 2006.
164. Hayashi K, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Takada H, Tanaka H, et al. Autoimmune sclerosing cholangiopancreatitis with little pancreatic involvements by imaging findings. *Hepatogastroenterology* 2007.
165. Zen Y, Quaglia A, Portmann B. Immunoglobulin G4 positive plasma cell infiltration in explanted livers for primary sclerosing cholangitis. *Histopathology* 2011
166. Bjornsson E, Chari S, Silveira M, Gossard A, Takahashi N, Smyrk T, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulinG4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther* 2011.
167. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006.

168. Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Funata N Primary sclerosing cholangitis maybe underestimated in Japan. J gastroenterology 2005
169. Itoh S, Nagasaka T et al. Lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis: assesment of clinical, CT, and pathological findings. Clinical radiology 2009.
170. Zen Y, Harada K et al. IgG4 related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis: Do they belong to the same spectrum of sclerosing pancreatitis. American J of surg pathol. 2004.
171. Erdogan D et al. IgG4 sclerosing cholangitis in patients resected from previous malignant bile duct strictures. British J of surgery 2008.
172. C Buffet cholangite sclérosante .EMC. 2012
173. Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Kurata M, Honda G, et al. Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis differs from primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2009.
174. Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, Toki F, Oi I, Kobayashi M, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. J Gastroenterol 2007.
175. Hiraoka N, Onozato k et al. Prevalence of FOXP3+ regulatory cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions. Clin cancer Res. 2006.
176. Umemura T et al. IgG4 hepatopathy: association of IgG4 bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. Hepatology 2007.
177. Sialadénite: Gorecki P, Gorecki W. Jan Mikulicz-Radecki (1850–1905) – the creator of modern European surgery. Dig Surg 2002

178. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. Am J Pathol. 1953
179. Sjogren H. Keratoconjunctivitis sicca and chronic polyarthritis . Acta Med Scand. 1948
180. Laudenbach P, Le charpentier et al. Pathologie salivaire médicale.EMC. otorhinolaryngologie.1994.
181. Montalban A et al. Manifestations salivaires dans la maladie fibrosclérosante à IgG4.Annales d'ORL et chirurgie faciale. 2007.
182. Yutaka Yamaguchi et al Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4 related disease.Human pathology 2011.
183. Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. Nephrol Dial Transplant 2004.
184. Mitsuhiro Kawano et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4 related kidney disease. Clin Exp Nephrol (2011).
185. Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, Collins AB, Selig MK, Lauwers GY, et al. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. Am J Surg Pathol 2007
186. Benarous L et al. une cause peu fréquente de nephrite interstitielle avec consommation du complément : le syndrome d'hyper IgG4.Communications affichées revue de médecine interne 2008.
187. D'Agati VD, Charles Jennette J, Silva FG. Noninfectious tubulointerstitial nephritis. In: King DW, editor. Atlas of nontumor pathology First Series Fascicle 4 Non-Neoplastic Kidney Diseases. Maryland ARP Press; 2005.

188. Saeki T, Nishi S, Ito T, Yamazaki H, Miyamura S, Emura I, et al. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. Intern Med 2007
189. Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int 2010.
190. Takahashi N et al .Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. Radiology 2007.
191. Rudmik L, Trpkov et al. Autoimmun pancreatitis associated with renal lesions mimicking metastatic tumours .CMAJ.2006
192. Mukul divatia et al. IgG4 related sclerosing disease: an emerging entity. A review of multisystem disease. Yonsei med J 2012.
193. Nishimoto N, Kanakura Y et al .humanized anti- interleukin 6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman's disease. Blood 2005
194. Kojima M, Nakamura S et al. Clinical implication of idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hypergammaglobulinemia: a report of 16 cases. Int J Surg Pathol 2004;
195. Jacques Diebold et al.pathologie ganglionnaire non tumorale 2007
196. Vaglio A, salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. Lancet 2006.
197. van Bommel EF: Retroperitoneal fibrosis. Neth J Med 2002,
198. Baker LR et al .Idiopathic retroperitoneal fibrosis .A retrospective analysis of 60 cases. Br J. Urol 1987.
199. Rhee RY, Gloviczki P et al. complications of retroperitoneal fibrosis. Am J Surg 1994;

200. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol* 2009
201. Taniguchi T, Kobayashi H, Fukui S, Ogura K, Saiga T, Okamoto M. A case of multifocal fibrosclerosis involving posterior mediastinal fibrosis, retroperitoneal fibrosis, and a left seminal vesicle with elevated serum IgG4. *Hum Pathol* 2006
202. Chen TS, Montgomery EA. Are tumefactive lesions classified as sclerosing mesenteritis a subset of IgG4-related sclerosing disorders? *J Clin Pathol* 2008
203. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res* 2010
204. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JR. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis Care Res* 2010;
205. Matsumoto Y, Kasashima S, Kawashima A, Sasaki H, Endo M, Kawakami K et al. A case of multiple immunoglobulin G4-related periarteritis: a tumorous lesion of the coronary artery and abdominal aortic aneurysm. *Hum Pathol* 2008.
206. Lindell OI et al. The occurrence of vasculitis in perianeurysmal fibrosis. *J Urol* 1987,
207. Ammar A, El Hammami S, Horchani H et al: Calcifying fibrous pseudotumor of the pleura: a rare location. *Ann thorac surg* 2003
208. Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of IgG4-related sclerosing disease. *Eur Respir J* 2011

209. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4 related sclerosing disease. *World journal Gastroenterology*.2008
210. Baur M, Hulla W, Kienzer H, Klimpfinger M, Dittrich C. Pericarditis as the initial manifestation of retroperitoneal fibrosis — a case report. *Wien Med Wochenschr* 2002.
211. Sugimoto T, Morita Y, Isshiki K, Yamamoto T, Uzu T, Kashiwagi A, Horie M, Asai T. Constrictive pericarditis as an emerging manifestation of hyper-IgG4 disease. *Int J Cardiol* 2008.
212. Nobukazu Ishizaka et al .Multifocal fibrosclerosis and IgG4-related disease involving the cardiovascular system. *Journal of cardiology*.2012
213. Kawai S, Okada R. Interstitial cell infiltrate and myocardial fibrosis in dilated cardiomyopathy: a special type of cardiomegaly corresponding to sequelae of myocarditis. *Heart Vessels* 1990.
214. Okura Y, Dec GW, Hare JM, Kodama M, Berry GJ, Tazelaar HD, Bailey KR, Cooper LT. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003
215. Li Y, Bai Y, Liu Z, Ozaki T, Taniguchi E, Mori I, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int* 2009
216. Drieskens O, Blockmans D, Van den Bruel A, Mortelmans L. Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis in multifocal fibrosclerosis: positron emission tomographic findings. *Clin Nucl Med* 2002
217. Lizhi Zhang, Thomas C. Smyrk Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases *Int J Clin Exp Pathol* 2010

218. Hori M, Makita N, Andoh T, Yajima Y, Sakatani T, Fukumoto S et al. Long-term clinical course of IgG4-related systemic disease accompanied by hypophysitis. *Endocr J* 2010
219. Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, Sano T. Pituitary and stalk lesions (infundibulohypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr J* 2009
220. Hiroshi Nishioka & Makoto Shibuya & Jo Haraoka Immunohistochemical study for IgG4 plasmacyte in pituitary inflammatory lesions. *Endocrino path* 2010
221. Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, Sato M, Yamadori I, Tanaka T et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int* 2008
222. Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan JKC. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2009.
223. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, Shah A, Mitnick HJ Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004
224. S Ora et al: maladie sclérosante à IgG4 : localisation cutanée pure à type de nodule.
225. Uehara T, Hamano H, Kawakami M, Koyama M, Kawa S, Sano K, et al. Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity. *Pathol Int* 2008
226. Ikeda R, Awataguchi T, Shoji F, Oshima T. A case of paranasal sinus lesions in IgG4-related sclerosing disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010.

227. Cheuk W, Tam FK, Chan AN, Luk IS, Yuen AP, Chan WK, et al. Idiopathic cervical fibrosis a new member of IgG4-related sclerosing diseases: report of 4 cases, 1 complicated by composite lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010
228. Hicham belghiti et al. La mésenterite sclérosante est-elle une maladie sclérosante à IgG4.
229. Lopes J, Hochwald SN, Lancia N, Dixon LR, Ben-David K. Autoimmune esophagitis: IgG4-related tumors of the esophagus. *J Gastrointest Surg* 2010
230. Arezou Khosroshahi John H. Pierre Treatment Approaches to IgG4-related Systemic Disease. *Current opinion rhumatology*.2011
231. Parc DH, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. Les progrès récents dans la pancréatite auto-immune. *Gut* 2009; 58:1680–1689. *Gut* 2009; 58:1680–1689.
232. Kamisawa T, Shimosegawa, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Le traitement standard des stéroïdes de la pancréatite auto-immune. *Gut* 2009; 58:1504–1507. *Gut* 2009; 58:1504–1507.
233. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Immunoglobuline G4 associé à une cholangite: le profil clinique et la réponse au traitement. *Gastroenterology* 2008; 134:706–715. *Gastro-entérologie* 2008; 134:706–715.
234. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007
235. Lamia kallel, Narjess Naija, jalel boubaker et Azza filali. Autoimmune pancreatitis: A systemic review. *La tunisie médicale*.2011

236. Topazian M, Witzig TE, TC Smyrk, *et al.* Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. Traitement par le rituximab pour réfractaires sténoses biliaires dans immunoglobuline G4 associé à une cholangite. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:364-366. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:364-366.
237. Un Pennisi, Li X, Ling W, *et al.* The proteasome inhibitor, bortezomib suppresses primary myeloma and stimulates bone formation in myelomatous and nonmyelomatous bones in vivo. L'inhibiteur du protéasome, bortézomib supprime myélome primaire et stimule la formation osseuse dans les os et myélomateuses nonmyelomatous in vivo. Am J Hematol 2009; 84:6-14. Am J Hematol 2009; 84:6-14.
238. Parc faire H, Kim MH, Oh HB, *et al.* Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. Substitution de l'acide aspartique à la position 57 de la DQbeta1 affecte la rechute de la pancréatite auto-immune. Gastroenterology 2008. Gastro-entérologie 2008.
239. Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, Fonseca R. Le traitement par bortezomib d'un patient ayant hyper IgG4 maladie. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010; 10:217-219. Clin Lymphoma Myeloma Loèche 2010