



# Maladies biliaires, pancréatiques et systémiques associées aux IgG4



Rev Med Suisse 2008; 4: 1856-8

**J.-L. Frossard**  
**L. Spahr**  
**L. Rubbia-Brandt**  
**A. Hadengue**

Drs Jean-Louis Frossard  
 et Laurent Spahr  
 Pr Antoine Hadengue  
 Division de gastroentérologie  
 et hépatologie  
 Dr Laura Rubbia-Brandt  
 Division de pathologie clinique  
 HUG, 1211 Genève 14  
 jean-louis.frossard@hcuge.ch

## Biliary, pancreatic and systemic diseases associated with IgG4

Whereas autoimmune pancreatitis is an established entity characterized by high serum concentrations of IgG4, IgG4 cholangitis is a quite new entity characterized by a massive infiltration of bile ducts by IgG4 positive lymphoplasmocytic cells. IgG4 cholangitis should therefore be differentiated from primary sclerosing cholangitis based on clinics, radiological and biological markers. This paper is aimed at reviewing all new aspects of diseases associated with high levels of IgG4.

Alors que la pancréatite auto-immune est une entité en soi dont un des marqueurs est l'IgG4, la cholangite associée aux IgG4 est d'identification plus récente, mais de pathogenèse probablement identique. La cholangite associée aux IgG4 est ainsi un nouveau diagnostic différentiel de la cholangite sclérosante primitive. Cette forme particulière de cholangite se caractérise par une infiltration des larges voies biliaires par des plasmocytes IgG4 et par une réponse aux stéroïdes. Cet article se propose de revoir l'ensemble des pathologies associées aux IgG4.

## INTRODUCTION

Le foie et les voies biliaires d'une part, le pancréas et les canaux pancréatiques d'autre part sont issus du même bourgeon embryonnaire. Ainsi, les cholangiocytes peuvent-ils par exemple se transdifférencier en hépatocytes ou en cellules pancréatiques.<sup>1</sup> Ceux qui notaient, il y a près de 40 ans, la similitude biologique, histologique et radiologique entre certaines atteintes des voies biliaires et pancréatiques, n'avaient que leur imagination pour en identifier les mécanismes. Plusieurs travaux récents leur donnent raison et suggèrent des processus pathologiques communs. Cette revue introduit une nouvelle entité nosologique, comprenant la pancréatite auto-immune, les cholangites et l'atteinte d'autres organes associée aux IgG4.

## PANCRÉATITE AUTO-IMMUNE

Décrite initialement au Japon, la pancréatite auto-immune fut tardivement admise par les Européens et les Etats-Uniens. C'est désormais une pathologie pancréatique reconnue.<sup>2</sup> La pancréatite auto-immune est rare (incidence de l'ordre d'un cas par million d'habitants et par an). L'étiologie est présumée auto-immune, comme le suggèrent l'infiltration lymphoplasmocytaire du parenchyme pancréatique périductulaire et l'atrophie de la masse acinaire (tableau 1).<sup>3</sup>

Dans près de 50% des cas, la pancréatite auto-immune se présente comme une masse pancréatique responsable d'un ictère obstructif (forme *pseudotumorale*). Dans l'autre moitié des cas, la clinique est fruste: asthénie, douleurs abdominales et ictère. Dans 50% des cas, la pancréatite auto-immune est associée à une atteinte biliaire, un syndrome de Sjögren ou une arthrite rhumatoïde.<sup>4</sup>

La pancréatite auto-immune répond dans 40-60% des cas à un traitement de stéroïdes, permettant la régression puis la disparition de masses pancréatiques pseudotumorales. Les critères diagnostiques ne sont pas identiques du Japon aux Etats-Unis (tableau 1). Alors que la classification japonaise est plus complexe,<sup>3</sup> celle de La Mayo clinique, plus simple, propose de retenir le diagnostic si  $\geq 1$  des critères suivants est présent: 1) histologie; 2) image caractéristique au CT avec élévation des IgG4 et 3) réponse aux stéroïdes.<sup>5</sup> L'imagerie a permis d'identifier plusieurs types d'atteintes inflammatoires du pancréas, tantôt purement pancréatiques, tantôt pancréatico-biliaires associant des sténoses uniques ou multiples des canaux pancréatiques et biliaires.



### Tableau 1. Critères diagnostiques de pancréatite auto-immune

FAN : facteur antinucléaire  
(Modifié selon Cavallini et coll.).

- Association avec d'autres maladies auto-immunes (50%)
- Elévation d'autoanticorps non organe spécifique (FAN, muscle lisse)
- Elévation d'autoanticorps spécifiques : antianhydrase carbonique
- Elévation des immunoglobulines totales et de la sous-classe IgG4
- Elargissement diffus du pancréas, sténose irrégulière du Wirsung
- Sténose du cholédoque
- Absence de calcifications
- Infiltration lymphocytaire périductulaire
- (Maladie pauci-symptomatique ou asymptomatique)
- Réponse aux stéroïdes

## QU'EST-CE QUE LES IGG4?

### IgG4 et nouvelles entités d'organes

L'immunoglobuline IgG4 constitue la plus petite des quatre sous-classes d'immunoglobulines (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). Elles sont classées selon les différences trouvées dans la séquence des aminoacides de la partie constante de leurs chaînes lourdes. Chacune des sous-classes est présente dans le sérum sous forme monomérique. La sous-classe IgG1 représente près de 70% du total des immunoglobulines alors que la sous-classe IgG4 contribue à hauteur de 1-4% du pool total. Toutes les sous-classes jouent un rôle majeur dans les défenses contre l'infection en participant notamment dans l'opsonisation à des degrés divers et en activant le complément (hormis IgG4). Un des problèmes majeurs liés aux IgG4 sériques est le seuil de référence que l'on considère comme significatif.<sup>6,7</sup> En effet, les valeurs absolues sont différentes du Japon aux Etats-Unis en passant par la France et ne permettent pas de mesurer à sa juste valeur la prévalence des maladies liées aux IgG4. C'est ainsi que l'on propose de plus en plus de définir une nouvelle valeur limite significative pour être sûr que tous proviennent de la même affection clinique.

### CHOLANGITE ASSOCIÉE AUX IGG4

Il est maintenant reconnu que l'atteinte biliaire associée aux pancréatites auto-immunes n'est pas une cholangite sclérosante primitive, mais une manifestation biliaire du même processus auto-immun. La cholangite associée aux IgG4 est ainsi un nouveau diagnostic différentiel de la cholangite sclérosante primitive (tableau 2). Dans les deux cas, il existe une inflammation chronique des voies biliaires intra et/ou extrahépatiques dont l'étiologie demeure inconnue. Les principaux arguments permettant de différencier la cholangite associée aux IgG4 de la cholangite sclérosante primitive sont réunis dans le tableau 3. Alors que plus de 90% des cas de cholangite sont associés à une rectocolite ulcéreuse ou à une maladie de Crohn, la cholangite associée aux IgG4 n'est pas associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ainsi, la cholangite asso-

### Tableau 2. Diagnostic différentiel de la cholangite sclérosante primitive

CFTR : cystic fibrosis transmembrane regulator.

#### Cholangite sclérosante primitive ?

##### Exclure les atteintes biliaires secondaires

- Congénitales (Caroli, CFTR, ABCB4?)
- Infectieuses (lithiase)
- Médicamenteuses (vanishing bile duct?)
- Immunitaires (VIH, congénital, etc.)
- Infiltratif (amyloïde, mastocytose, sarcoïdose, etc.)
- Ischémique (postopératoire, trauma, chimio)
- Compressives (pancréatite, cavernome porte)
- Associées aux IgG4

### Tableau 3. Similitudes et différences entre cholangite IgG4 et cholangite sclérosante

MICI : maladies chroniques inflammatoires de l'intestin.

Comparaison entre cholangite IgG4 et cholangite sclérosante primitive		
	Cholangite IgG4	Cholangite sclérosante
Age	Agé	Jeune et âgé
Réponse aux stéroïdes	+++	±
Pronostic	Bon	Mauvais
Maladies associées	Maladies fibrosantes	MICI
IgG4 ↑	Fréquent	Rare
Infiltrat en IgG4	Dense	Epars
Epaissement paroi biliaire	Occasionel	Rare
Sténose voies biliaires	Extrahépatique	Intrahépatique
Rétrécissement Wirsung	Toujours	Jamais

ciée aux IgG4 représente probablement la manifestation biliaire d'une maladie inflammatoire multisystémique.<sup>8</sup> Le marqueur histologique le plus caractéristique de l'atteinte d'organe est un infiltrat lymphoplasmocytaire riche en cellules IgG4 positives.<sup>9</sup> En comparaison avec la cholangite sclérosante primitive classique, cette forme particulière de cholangite a les caractéristiques suivantes : infiltration des larges voies biliaires par des plasmocytes IgG4, une inflammation marquée lymphoplasmocytaire et riche en plasmocytes IgG4 des espaces portes notamment de petite taille et prédominant autour des veines portes (phlébite), une inflammation lobulaire souvent prédominante au niveau centrolobulaire, l'apparition de nodules ou masses fibro-inflammatoires. Les patients atteints sont en général plus âgés que ceux souffrant de cholangite sclérosante primitive. L'atteinte biliaire est plus souvent distale (cholédocienne). Le pronostic à long terme semble meilleur. En effet, contrairement à ce qui est observé dans la cholangite sclérosante, la cholangite associée aux IgG4 répond au traitement stéroïdien.<sup>10</sup> Ceci n'exclut pas un risque de rechute, qui peut justifier un traitement immunomodulateur d'entretien. Outre le traitement stéroïdien, l'utilisation de rituximab a été rapportée dans un cas d'atteinte biliaire récidivante associée à une pancréatite auto-immune.<sup>11</sup>



## AUTRES MALADIES ASSOCIÉES AUX IGG4

La fibrosclérose multifocale est une maladie systémique dont la présentation clinique est souvent trompeuse car pseudotumorale.<sup>12</sup> Plusieurs cas cliniques font état de présence abondante de cellules lymphoplasmocytaires positive en immunomarquage pour IgG4 dans les biopsies de glandes salivaires, poumon, rein, rétropéritoine et de la thyroïde de ces patients.<sup>13,14</sup> On peut donc avancer l'hypothèse d'une nouvelle maladie inflammatoire systémique associée aux IgG4.<sup>15</sup> Cette maladie est vraisemblablement connue sous d'autres appellations selon le type d'organe affecté, le pays où l'affection est décrite et l'année de sa découverte. Il existe cependant une caractéristique commune à ces diverses affections: un infiltrat inflammatoire riche en lymphoplasmocytes, fortement positif pour les IgG4 à l'immunomarquage et associé à une fibrogenèse active.

## CONCLUSIONS

Le diagnostic de cholangite associée aux IgG4 doit être

soulevé en cas de sténose biliaire inexplicée associée à une élévation sérique des IgG4 et en présence d'une atteinte pancréatique concomitante.

La description récente de la maladie systémique associée aux IgG4, accessible à un traitement par les stéroïdes, est une étape importante de la reconnaissance d'un groupe de pathologies auto-immunes de mécanismes probablement communs aux voies biliaires, pancréatiques, salivaires et sans doute d'autres canaux encore. ■

### Implications pratiques

- La cholangite associée aux IgG4 doit faire partie intégrante des diagnostics différentiels de la cholangite sclérosante primitive
- Il en est de même pour une pancréatite aiguë ou chronique de nature peu claire

## Bibliographie

- 1 Frossard JL. Conversion of the biliary system to pancreatic tissue: Complete plasticity or same organ? *J Hepatol* 2005;42:782-3.
- 2 Frossard JL, Steer ML, Pastor C. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371:143-52.
- 3 Cavallini G, Frulloni L. Autoimmunity and chronic pancreatitis: A concealed relationship. *JOP* 2001;2:61-8.
- 4 Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007;42:15-21.
- 5 \*\* Chari S, Smyrk T, Levy M. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010.
- 6 Mendes F, Jorgensen R, Keach J. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2070-5.
- 7 Hochwald S, Hemming A, Draganov P, et al. Elevation of serum IgG4 in Western patients with autoimmune sclerosing pancreatocholangitis: A word of caution. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1147-54.
- 8 Björnsson E, Chari S, Smyrk T, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: Description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-54.
- 9 Ghazale A, Chari S, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: Clinical profile and response to therapy. *Gastroenterol* 2008;134:706-15.
- 10 Chari S. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: Introducing the Mayo clinic's HISORt criteria. *J Gastroenterol* 2007;42:39-41.
- 11 Topazian M, Witzig T, Smyrk T, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:364-6.
- 12 Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 2007;12:455-7.
- 13 Miyajima N, Koike H, Kawaguchi M, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis associated with IgG4-positive-plasmacyte infiltrations and idiopathic chronic pancreatitis. *Int J Urol* 2006;13:1442-4.
- 14 Cornell L, Chicano S, Deshpande V, et al. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1586-97.
- 15 Neild G, Rodriguez-Justo M, Wall C, Connolly J. Hyper-IgG4 disease: Report and characterisation of a new disease. *BMC Med* 2006;4:23-7.

\* à lire

\*\* à lire absolument