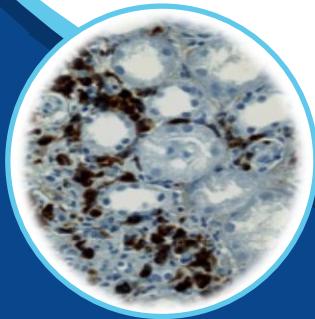


Protocole National de Diagnostic et de Soins

Maladie associée aux IgG4 Pathologies infiltratives et fibrosantes associées aux IgG4



Ce PNDS a été rédigé sous l'égide du :

Centre de référence des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares de l'adulte Nord, Nord-Ouest, Méditerranée et Guadeloupe - IgG4 (CERAINOM-IgG4)

Et de la

Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R)

Avec la participation du

Centre de référence des maladies rares du pancréas (PaRaDis)

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS «Maladie associée aux IgG4 - Pathologies infiltratives et fibrosantes associées aux IgG4»

Ce PNDS a été coordonné par le **Pr Nicolas SCHLEINITZ** et le **Pr Mikael EBBO**.

Sylvain AUDIA¹, Fleur COHEN², Mikael EBBO³, Lionel GALICIER⁴, Matthieu GROH⁵, Eric HACHULLA⁶, Antoine NEEL⁷, Vinciane REBOURS⁸, Nicolas SCHLEINITZ³, Pascal SEVE⁹, Jean-François VIALLARD¹⁰, Mohamad ZAIDAN¹¹

1. Médecine interne, Dijon
2. Médecine interne, Pitié-Salpêtrière, Paris
3. Médecine interne, Marseille
4. Hématologie, Marseille
5. Médecine interne, Suresnes
6. Médecine interne, Lille
7. Médecine interne, Nantes
8. Hépato-gastro-entérologie, Beaujon, Clichy
9. Médecine interne, Lyon
10. Médecine interne, Bordeaux
11. Néphrologie, Kremlin Bicêtre

* Collaborateurs :

Sébastien ABAD, Médecine Interne, Avicenne; Brigitte BADER-MEUNIER, Rhumatopédiatrie, Necker, Paris ; Maxime CHARTIER, Médecine générale, Marseille; Vincent COTTIN, Pneumologie, Lyon; Laurent DANIEL, Anatomopathologie, Marseille; Roger GIMENEZ, Association française des patients MAG4 ; Jean-Emmanuel KAHN, Médecine Interne, Boulogne; Guillaume LEFEVRE, Médecine Interne, Lille; Véronique MEIGNIN, Anatomopathologie, Saint Louis, Paris; Antoinette PERLAT, Médecine Interne, Rennes; Grégory PUGNET, Médecine Interne, Toulouse; Matthieu PUYADE, Médecine Interne, Poitiers; Karim SACRE, Médecine Interne, Bichat, Paris ; Maxime SAMSON, Médecine Interne, Dijon; Benjamin TERRIER, Médecine Interne, Cochin, Paris.

Nous remercions la filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R) pour son assistance technique et l'aide à l'édition (Hélène MAILLARD).

Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS «Maladie associée aux IgG4 - Pathologies infiltratives et fibrosantes associées aux IgG4»	2
Sommaire.....	3
Liste des abréviations.....	5
Synthèse à destination du médecin traitant	7
Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients	10
Informations destinées aux professionnels de santé	10
Informations destinées aux patients.....	10
1. Introduction.....	11
2. Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins	12
3. Diagnostic et évaluation initiale.....	13
3.1. Objectifs principaux.....	13
3.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	13
3.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic.....	13
3.3.1. Manifestations cliniques et radiologiques évocatrices de MAG4	14
3.3.1.1. Manifestations clinico-radiologiques classiques de MAG4 chez l'adulte	14
3.3.1.2. Autres manifestations clinico-radiologiques chez l'adulte	19
3.3.2. Anomalies biologiques évocatrices.....	21
3.3.3. Anomalies histologiques évocatrices.....	24
3.4. Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel	25
3.4.1. Confirmation du diagnostic.....	25
3.4.1.1. Confirmation du diagnostic de pancréatite associée aux IgG4.....	26
3.4.1.2. Confirmation d'atteinte des glandes salivaires associée aux IgG4	28
3.4.1.3. Confirmation du diagnostic de fibrose rétro-péritonéale associée aux IgG4	28
3.4.1.4. Confirmation du diagnostic d'atteinte rénale associée aux IgG4.....	28
3.4.2. Principaux diagnostics différentiels à évoquer.....	29
3.5. Particularités de la maladie associée aux IgG4 de l'enfant.....	31
3.6. Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic.....	32
3.6.1. Evaluation de la sévérité de la maladie	32
3.6.2. Evaluation de l'extension de la maladie	33
3.6.3. Recherche de comorbidités.....	34
3.7. Facteurs de risque associés aux rechutes	34
3.8. Annonce du diagnostic et information du patient	34
3.9. Critères diagnostiques et critères de classification de la maladie associée aux IgG4	35

4. Prise en charge thérapeutique.....	37
4.1. Objectifs	37
4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	37
4.3. Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	37
4.3.1. Indications de traitement.....	37
4.3.2. Traitement d'induction de la rémission / de 1 ^{ère} ligne.....	38
4.3.2.1. Corticothérapie systémique.....	38
4.3.2.2. Rituximab et autres thérapeutiques anti-B	39
4.3.2.3. Immunosuppresseurs conventionnels (« DMARDs »)	40
4.3.2.4. Autres mesures spécifiques de certaines atteintes d'organes	40
4.3.3. Traitement d'entretien de la rémission	41
4.3.3.1. Corticothérapie	41
4.3.3.2. Rituximab	41
4.3.3.3. Immunosuppresseurs conventionnels	42
4.3.4. Stratégie thérapeutique.....	42
4.3.5. Autres mesures générales associées.....	44
4.4. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....	44
4.5. Recours aux associations de patients.....	45
5. Suivi.....	46
5.1. Objectifs	46
5.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	46
5.3. Rythme et contenu des consultations.....	46
5.4. Examens complémentaires	47
5.4.1. Examens biologiques.....	47
5.4.2. Examens d'imagerie.....	48
6. Transition	50
7. Grossesse.....	51
Annexe 1 – Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI ² R pour les maladies auto-immunes systémiques et auto-inflammatoires rares	52
Annexe 2 – Figure synthétique de démarche diagnostique	53
Annexe 3 – Arbre décisionnel de démarche diagnostique.....	54
Annexe 4 – Critères de classification ACR/EULAR de la maladie associée aux IgG4.....	55
BIBLIOGRAPHIE.....	57

Liste des abréviations

ACR	American College of Rheumatology
ADC	Coefficient de diffusion apparent
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Anti-MPO	Anticorps anti-myélopéroxydase
Anti-PR3	Anticorps anti-protéinase 3
Anti-RNP	Anticorps anti-ribonucléoprotéine
Anti-SSA	Anticorps anti-protéine A du syndrome sec
Anti-SSB	Anticorps anti-protéine B du syndrome sec
AZA	Azathioprine
BMC	Bone marrow cells
BTK	Bruton's tyrosine kinase
CRMR	Centre de référence maladies rares
CRP	Protéine C réactive
CTC	Corticothérapie
CYC	Cyclophosphamide
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
ECBU	Examen cyto-bactériologique des urines
EPS	Electrophorèse des protéines sériques
EULAR	European League Against Rheumatism
FR	Facteur rhumatoïde
FRP	Fibrose rétro-péritonéale
GEPA	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GPA	Granulomatose avec polyangéite
HAS	Haute autorité de santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HTA	Hypertension artérielle
IgG	Immunoglobuline G
IgG4	Immunoglobuline G de type 4
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MAG4	Maladie associée aux IgG4
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique)
MMF	Mycophénolate mofétil
MTX	Méthotrexate
NFS	Numération formule sanguine
NTI	Néphrite tubulo-interstitielle
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PAL	Phosphatases alcalines
PLA2R	Récepteur de la phospholipase A2
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire

RTX	Rituximab
SHE	Syndromes hyperéosinophiliques
TDM	Tomodensitométrie
TEP-TDM au FDG	Tomographie par émission de positrons
TINU	Néphrite tubulo-interstitielle et uvéitE

Synthèse à destination du médecin traitant

La Maladie Associée aux IgG4 (MAG4) est une maladie d'identification récente qui regroupe des pathologies (ou atteintes d'organes) pseudo-tumorales et inflammatoires variées. Celles-ci étaient préalablement nommées différemment par les spécialistes d'organes concernés. Leur regroupement sous cette nouvelle dénomination vient du fait qu'elles partagent les mêmes anomalies histologiques (infiltration lympho-plasmocytaire polyclonale et fibrose avec contingent important de plasmocytes IgG4+ en immunohistochimie), le plus souvent une élévation des IgG4 sériques et une sensibilité aux corticoïdes.

Sa présentation clinique est très hétérogène et sa prise en charge nécessite le plus souvent une évaluation multidisciplinaire, adaptée à chaque patient et coordonnée par un médecin hospitalier. La démarche diagnostique nécessite de discuter et d'éliminer de nombreux diagnostics différentiels. Cette coordination de la prise en charge est réalisée au mieux par :

- Les centres de référence et/ou les centres de compétence labellisés dans le cadre des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares et les pathologies rares du Pancréas;
- Les spécialistes impliqués selon les localisations de la maladie ;
- Le médecin généraliste.

► Evaluation initiale

La maladie est très polymorphe et les premiers symptômes seront le plus souvent constatés par le médecin généraliste. Le diagnostic doit être évoqué dans de nombreuses situations cliniques très différentes. Il faut retenir tout particulièrement **celles en rapport avec une atteinte pancréatique et/ou des glandes salivaires inexpliquées, et/ou devant certaines anomalies biologiques non spécifiques (hypergammaglobulinémie et consommation du complément)**.

Il s'agit d'une maladie « pseudo-tumorale » avec infiltration des tissus par des cellules lymphoïdes polyclonales. Les symptômes sont liés au caractère « tumoral » qui peut être visible cliniquement (gonflement/hypertrophie des glandes salivaires ou lacrymales, exophthalmie en cas d'atteinte de l'orbite par ex.) ou être responsables de compression de tissus adjacents (ictère par compression des voies biliaires par l'atteinte du pancréas ou par une atteinte des voies biliaires, douleurs lombaires en cas de fibrose rétro-péritonéale, signes neurologiques dont atteinte des paires crâniennes en cas de pachyméningite, troubles urinaires à type de dysurie par atteinte prostatique par ex.).

Les principales situations qui doivent faire évoquer ce diagnostic sont les pancréatites, les cholangites, une tuméfaction des glandes salivaires et/ou lacrymales, une fibrose rétro-péritonéale, une aortite, des adénopathies et une insuffisance rénale par néphrite interstitielle. La maladie est d'évolution lente, les symptômes le plus souvent d'apparition progressive et habituellement peu associés à des signes généraux (absence de fièvre par exemple). L'évolution lente ne doit pas faire oublier le risque de séquelles avec dysfonctions d'organes comme une insuffisance pancréatique (diabète en cas d'insuffisance pancréatique endocrine, selles grasses/diarrhées en cas d'insuffisance pancréatique exocrine) ou rénale par exemple, liées au caractère fibrosant des lésions.

Lorsque le diagnostic est évoqué, il faut rechercher des anomalies biologiques non spécifiques orientant vers le diagnostic (hypergammaglobulinémie polyclonale, élévation des IgG4 sériques, consommation du complément), et des anomalies associées aux atteinte d'organes évocatrices et fréquentes (cholestase ictérique au bilan hépatique en cas d'atteinte biliaire, hyperglycémie possiblement associée à une atteinte pancréatique, insuffisance rénale et protéinurie tubulaire en cas d'atteinte rénale). C'est le plus souvent une documentation histologique par biopsie d'un

organe atteint qui donnera la confirmation du diagnostic.

La démarche diagnostique nécessite donc :

- d'identifier les signes cliniques ou les anomalies radiologiques devant faire évoquer le diagnostic de MAG4 ;
- de confirmer le diagnostic par la recherche d'anomalies biologiques associées et le plus souvent en obtenant une documentation histologique du ou des organes atteints ;
- d'éliminer les diagnostics différentiels ce qui repose le plus souvent sur la documentation histologique et un bilan biologique orienté en collaboration avec le ou les spécialistes d'organes concernés.

Une fois le diagnostic établi, il est nécessaire :

- de réaliser un bilan d'extension (recherche des différentes atteintes d'organes qui peuvent survenir en même temps ou de manière successives au cours du suivi) ;
- de préciser la gravité de la maladie et la nécessité de débuter un traitement (risque de fibrose) ;
- de rechercher des pathologies associées qui peuvent conditionner les choix thérapeutiques
- de poser l'indication thérapeutique en discutant les différentes options.

► Prise en charge thérapeutique

Celle-ci nécessite une information du patient portant en particulier sur les points suivants :

- La connaissance des symptômes de la maladie, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation.
- Le profil évolutif de la MAG4 doit être expliqué au patient et les objectifs thérapeutiques qui en découlent. Le patient doit pouvoir reconnaître les signes cliniques avant-coureurs de la poussée évolutive et consulter si besoin.
- Les effets indésirables possibles des traitements et notamment de la corticothérapie par voie générale.
- La sensibilisation au respect du calendrier vaccinal, et des vaccinations spécifiques en lien avec les traitements immunosupresseurs.
- Une information diététique personnalisée : régime adapté en cas de corticothérapie.
- Un encouragement quant à l'activité physique d'entretien.

La mise en relation avec l'association nationale des patients atteints de la maladie aux IgG4 est utile pour l'information par les patients, les échanges et la possibilité pour certains patients de sortir d'un éventuel isolement.

► Traitement médicamenteux

Le traitement de première ligne est la corticothérapie par voie orale administrée à une posologie de 0,4 à 0,6 mg/kg/jour pendant 2 à 4 semaines puis diminuée progressivement pour un arrêt complet si possible à 3 mois. Ce traitement permet le plus souvent (> 90 % des cas) d'obtenir une rémission. En l'absence de réponse à ce traitement, le diagnostic doit être remis en cause. Ce traitement n'évite cependant pas les rechutes, très fréquentes, à l'arrêt ou à la diminution des corticoïdes. Dans ces cas, en raison des effets secondaires d'une corticothérapie prolongée, il est habituellement proposé en relais un autre traitement immunosupresseur avec pour objectif de contrôler la maladie en arrêtant la corticothérapie.

L'objectif des traitements est de contrôler les symptômes et d'éviter les séquelles de la maladie à court ou long terme. A long terme, il est nécessaire de limiter les séquelles qui pourraient être liées aux traitements.

► **Suivi**

La fréquence des consultations varie en fonction du type d'atteinte de la maladie et du traitement. Une évaluation spécialisée est nécessaire pour réévaluation de l'activité de la maladie et à chaque modification de traitement.

Une réévaluation par des examens d'imagerie est souvent nécessaire. Son indication et ses modalités seront au mieux discutées en milieu spécialisé et adaptées aux organes touchés par la maladie. Le suivi comporte aussi une réévaluation biologique, notamment du taux d'IgG4 sériques lorsque celui-ci est élevé au diagnostic.

On propose habituellement une consultation de suivi à trois mois après l'instauration du traitement puis tous les six mois. Un suivi et une attention clinique à moyen et long terme sont nécessaires en raison du risque élevé de rechute de la maladie.

Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

Informations destinées aux professionnels de santé

FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org

Orphanet, www.orpha.net

Filières de Santé Maladies Rares - [Accueil - Filières de Santé Maladies Rares](#)

SNFMI – Société Nationale Française de Médecine Interne, www.snfmi.org

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (www.lecrat.fr)

Informations destinées aux patients

Association Française des patients MAG4, AFRIGG4 : association@gmail.com

Alliance maladies rares, www.alliance-maladies-rares.org

EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, www.eurordis.org

FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org

FMO – Fédération des maladies orphelines, www.maladies-orphelines.fr

Maladies Rares Info Services, www.maladiesraresinfo.org

Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) <https://etpmaladiesrares.com/>

Cortisone Infos <http://www.cortisone-info.fr/>

Maladies Rares Infos Service : <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Ligne Santé Infos Droits 01 53 62 40 30

AFVD Association Francophone pour vaincre les douleurs, www.association-afvd.com

1. Introduction

La maladie associée aux IgG4 (MAG4) est une maladie fibro-inflammatoire rare pouvant toucher un ou plusieurs organes.

Elle a été individualisée dans le courant des années 2000 après la mise en évidence d'une élévation des IgG4 sériques chez des patients avec atteinte pancréatique « sclérosante lymphoplasmocytaire » (Hamano *et al*, NEJM 2001 ; Stone *J et al*, NEJM 2012). Elle regroupe différentes atteintes d'organes ayant des caractéristiques communes cliniques (présentation pseudo-tumorale), histologiques (présence de lésions de fibrose et d'un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire polyclonal avec présence de plasmocytes IgG4⁺) et biologiques.

De nombreuses entités nosologiques connues de plus longue date ont été rattachées à cette nouvelle maladie dans le cadre d'un consensus d'experts internationaux (ref nomenclature MAG4). Par exemple, le syndrome de Mikulicz, associant hypertrophie bilatérale des glandes salivaires +/- associée à une hypertrophie des glandes lacrymales, est maintenant appelé sialadénite +/- dacryoadénite associée aux IgG4 si ces critères sont présents. De même la pancréatite autoimmune de type 1 est renommée pancréatite-associée aux IgG4, et la maladie d'Ormond (ou fibrose rétropéritonéale) lorsqu'elle est associée à une élévation des IgG4 sériques ou à la présence de plasmocytes IgG4⁺ tissulaires est renommée fibrose rétro-péritonéale associée aux IgG4...).

L'épidémiologie de la maladie reste mal connue, en particulier en France et en Europe. Dans une étude réalisée aux Etats-Unis à partir de données d'assurance maladie, l'incidence annuelle de la MAG4 augmentait pendant la période d'étude (2015 à 2019) de 0,78 à 1,39 pour 100 000 personnes (Wallace *et al*, Ann Rheum Dis. 2023). La prévalence de la maladie au 1^{er} janvier 2019 était de 5,3/100 000 personnes. L'incidence serait ainsi proche de celle d'autres maladies systémiques comme les vascularites associées aux ANCA ou encore la sclérodermie systémique. Elle pourrait encore augmenter suite à une meilleure connaissance de la maladie par les praticiens.

Les mécanismes immunologiques impliqués sont également de mieux en mieux connus grâce à différents travaux translationnels réalisés ces 15 dernières années. Certains travaux suggèrent une augmentation du risque d'atteinte pancréato-biliaire associée aux IgG4 chez des patients exposés lors de leur vie professionnelle à certains gaz ou poussières industrielles, ou à l'amiante. Alors que les IgG4 ne semblent pas avoir de rôle pathogène propre (sous-classe d'immunoglobulines plutôt immunorégulatrice), certaines sous-populations lymphocytaires, retrouvées en nombre augmenté à la fois dans le sang périphérique et les tissus des patients, semblent impliquées dans l'infiltrat pseudo-tumoral et la survenue des lésions de fibrose : plasmablastes, lymphocytes T folliculaires auxiliaires (*T follicular helper cells, Tfh*) en particulier de type 2, ou encore cellules T CD4⁺ dites cytotoxiques (Peyronel *et al*, Nat Rev Rheumatol. 2025).

2. Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de maladie associée aux IgG4 (MAG4). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste (ALD 31).

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de MAG4, et devra être mis à jour à mesure qu'émergent de nouvelles données validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1. Objectifs principaux

- Etablir le diagnostic de maladie associée aux IgG4 (MAG4) et éliminer les diagnostics différentiels.
- Evaluer la sévérité et l'extension de la maladie.
- Annoncer le diagnostic et présenter les différents aspects de la prise en charge.
- Rechercher des comorbidités ayant un impact sur la prise en charge thérapeutique et la surveillance (diabète, maladies cardio-vasculaires...).
- Poser les indications thérapeutiques.

3.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale du patient doit être assurée par un médecin ayant l'expérience de cette pathologie et de la (ou des) atteinte(s) d'organe(s) concernée(s).

Elle est multidisciplinaire et coordonnée par les spécialistes et les médecins hospitaliers des centres de référence et/ou de compétence impliqués (CERAINOM-IgG4, CRMR PaRaDis, filières FAI²R, MARIH, FIMATHO, RESPIFIL, FILFOIE, ORKID) en lien avec le médecin traitant.

Différents spécialistes adultes ou pédiatriques sont les principaux acteurs du diagnostic. Etant donné les différentes atteintes d'organes rapportées au cours de la maladie, quasiment toutes les spécialités médicales et chirurgicales peuvent être concernées. Les médecins anatomo-pathologistes sont essentiels à la démarche diagnostique et les biologistes, radiologues et médecins nucléaristes participent à l'évaluation de la maladie au diagnostic et au cours du suivi.

3.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Etant donné le nombre et la variabilité des organes ou tissus pouvant être atteints par la maladie, les circonstances de découverte sont très nombreuses.

La maladie doit être évoquée devant une lésion pseudo-tumorale ou infiltrative d'organe, *a fortiori* s'il s'agit d'un organe typique de la maladie et que plusieurs de ces atteintes sont associées entre elles, soit de manière contemporaine soit de manière successive au cours du temps (toujours rechercher des atteintes potentiellement évocatrices et non diagnostiquées dans les antécédents). Le diagnostic peut être facilement évoqué devant une atteinte très évocatrice et fréquente comme l'atteinte des glandes salivaires et/ou lacrymales, celle du pancréas ou des voies biliaires, ou bien la fibrose rétropéritonéale. Dans d'autres situations, l'évocation du diagnostic est plus difficile.

En cas de suspicion diagnostique, la démarche consiste à recueillir des éléments cliniques, biologiques et histologiques de confirmation, tout en éliminant les diagnostics différentiels les plus fréquents. Plus la présentation clinico-radiologique et histologique est typique, moins la nécessité de chercher des diagnostics différentiels de façon exhaustive sera nécessaire (on cherchera toujours *a minima* les autres diagnostics de présentation clinique proche). A l'inverse, une présentation atypique (en particulier en cas de présence de critères d'exclusion de la classification de l'ACR/EULAR) rendra nécessaire un bilan complet à la recherche d'un autre diagnostic, et une documentation histologique. Cette notion de probabilité « *a priori* » selon la présentation clinico-radiologique et biologique est importante (Cf Annexe 2).

Le « terrain » habituel de survenue de la MAG4 est celui d'un homme âgé de plus de 50 ans. Les différentes séries de la littérature montrent une nette prédominance masculine (environ 75% des cas) et un âge moyen au diagnostic de 60 à 65 ans. Il existe des exceptions à ce *sex ratio* déséquilibré, puisque l'atteinte limitée aux glandes salivaires, lacrymales ou orbitaires semble plus fréquente chez les femmes, en particulier d'origine asiatique. L'atteinte pédiatrique ou du jeune adulte est rare mais rapportée.

Dans 75 % des cas environ, les patients présentent ou présenteront au cours de l'évolution au moins deux atteintes d'organes différentes de la maladie. Devant une atteinte d'organe évocatrice, il est donc nécessaire de chercher d'emblée à l'anamnèse ou lors du bilan initial d'autres atteintes de la maladie qui peuvent orienter le diagnostic. La relecture de biopsies antérieures avec une recherche spécifique ([Cf critères, paragraphe 3.9](#)) par les anatopathologues peut être très utile au diagnostic.

Le diagnostic doit être évoqué dans 3 situations différentes, *a fortiori* si celles-ci sont associées :

- 1) Des manifestations cliniques ou des anomalies radiologiques évocatrices (chapitre 3.3.1).
- 2) Des anomalies biologiques évocatrices (chapitre 3.3.2).
- 3) Une documentation histologique évocatrice (chapitre 3.3.3).

3.3.1. Manifestations cliniques et radiologiques évocatrices de MAG4

Les différentes présentations cliniques et/ou radiologiques les plus « classiques » sont présentées dans ce chapitre. Ne sont pas évoquées ici des présentations plus rares voire exceptionnelles, qui doivent être discutées au cas par cas avec un centre expert de la maladie.

3.3.1.1. Manifestations clinico-radiologiques classiques de MAG4 chez l'adulte

► Manifestations ORL/cervico-faciales

L'atteinte des glandes salivaires (**sialadénite associée aux IgG4**) est caractérisée par une tuméfaction des glandes salivaires principales (parotides, glandes sous-maxillaires, et/ou sous-mandibulaires), et peut s'associer à une atteinte des glandes lacrymales (**dacryoadénite associée aux IgG4**). Le plus souvent l'atteinte salivaire est bilatérale (même si une atteinte unilatérale reste possible). Lorsqu'au moins 2 types de glandes salivaires/lacrymales sont atteintes, on parle de « **syndrome de Mikulicz** ».

L'atteinte salivaire concerne plus d'un tiers des patients atteints de MAG4. L'évolution est généralement subaiguë voire plutôt chronique et progressive. Une forme plus rare est l'atteinte chronique et sclérosante isolée des glandes sous-maxillaires (appelée historiquement « tumeurs de Küttner »). La présence d'un syndrome sec (buccal et/ou oculaire) est moins fréquente qu'au cours de la maladie de Sjögren, mais est possible.

Des adénopathies cervicales sont volontiers associées à l'atteinte des glandes salivaires principales.

L'évaluation radiologique de ces atteintes repose essentiellement sur l'échographie cervicale pour les atteintes parotidiennes, sous-maxillaires et sous mandibulaires (*Shimizu M et al, Arthritis Res Ther* 2015), ainsi que pour les adénopathies cervicales fréquemment associées. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est également utile au diagnostic pour caractériser l'atteinte parotidienne (diagnostic différentiel avec certaines tumeurs parotidiennes quand l'atteinte est unilatérale par exemple).

► Manifestations ophthalmologiques

L'atteinte ophthalmologique est typiquement une **dacryoadénite** (atteinte d'une ou des deux glandes lacrymales) (10 à 50 %) **associée aux IgG4**, soit à type de « syndrome inflammatoire orbitaire » (ou « **pseudo-tumeur inflammatoire orbitaire** » **associée aux IgG4**) (4 à 22 %), avec atteinte de l'orbite +/- des muscles oculo-moteurs.

La maladie associée aux IgG4 rend compte de 35 à 60 % des inflammations orbitaires non spécifiques. L'atteinte est ici le plus souvent bilatérale avec sur le plan anatomique : une atteinte des glandes lacrymales (33-79 %), des muscles orbitaires (30 %) ou diffuse (62 %). Une atteinte du nerf optique est possible (10 %), par compression ou périnévrite, menaçant l'acuité visuelle. L'analyse en clusters montre une association plus fréquente de l'atteinte orbitaire avec celle des glandes salivaires (81 %) ou des formes systémiques (>3 organes atteints) (82 %). Elle est au contraire, moins fréquente avec les atteintes de la sphère pancréato-biliaire et rétropéritonéales. L'IRM orbitaire montre en séquence T1 un rehaussement progressif après injection de gadolinium ; en séquence T2 un aspect variable dépendant de la composante inflammatoire ou de la fibrose ; une diffusion avec ADC (coefficients de diffusion apparent) non diminuée (contrairement aux lymphomes), en lien avec la faible cellularité. Un élargissement du nerf infra ou supra-orbitaire (branches du nerf trijumeau) en IRM semble évocateur, dans un contexte de syndrome inflammatoire orbitaire, d'une orbitopathie associée aux IgG4 (*La Rosa A et al, RMI 2020*). La confirmation histologique est le plus souvent indispensable. Sont également évocateurs en IRM : l'atteinte des glandes lacrymales et un respect des tendons en cas d'atteinte musculaire (comme pour l'orbitopathie dysthyroïdienne). Une éosinophilie sanguine est également un élément d'orientation dans un contexte de pseudo-tumeur inflammatoire orbitaire.

Des inflammations oculaires à type de sclérites voire de scléro-uvéites sont rapportées, tandis que les uvéites isolées sont exceptionnelles.

► Manifestations digestives : pancréatiques et hépato-biliaires

L'atteinte pancréatique correspond à la **pancréatite associée aux IgG4** (longtemps appelée « pancréatite auto-immune de type I »).

Dans sa forme typique, on observe à l'imagerie un pancréas oedématé et augmenté de taille dans son ensemble avec perte des lobulations pancréatiques, avec un aspect dit « en saucisse ». Ce pancréas oedémateux est rehaussé au temps tardif en scanner et en IRM, et est entouré par un liseré (hypodense en TDM) donnant un aspect caractéristique de « **pseudo-capsule** ». Lorsque l'oedème est plus localisé, on observe un aspect de **pseudo-masse**, et le diagnostic différentiel avec une tumeur pancréatique, et en particulier un adénocarcinome, est très difficile.

Pour évoquer le diagnostic et avoir une analyse fine sémiologique radiologique de la glande, il est impératif de réaliser un scanner pancréatique avec coupes fines et une IRM avec coupes de pancréato-IRM. Dans un second temps, une écho-endoscopie pancréatique doit être proposée en cas de doute diagnostique persistant et afin de réaliser une biopsie en cas de forme pseudo-tumorale. On peut y observer un aspect caractéristique de **ductite**, c'est-à-dire une inflammation des canaux pancréatiques caractéristique, et un aspect hétérogène poivre et sel du parenchyme pancréatique dans son ensemble. Enfin, en cas de forme pseudo-tumorale, il est recommandé de faire une écho-endoscopie avec injection de sonoVue. La masse inflammatoire sera l'objet d'une prise de contraste tardive permettant de la différencier d'un adénocarcinome pancréatique. En cas d'inflammation de la tête du pancréas, on peut noter une inflammation de la voie biliaire

principale dans sa portion rétro-pancréatique se traduisant cliniquement par un ictère. Une atteinte spécifique des voies biliaires peut également être associée (cf ci-dessous).

Les symptômes décrits sont :

- des douleurs d'allure pancréatique, aiguës ou chroniques, mais généralement d'apparition progressive,
- un ictère en cas d'atteinte de la voie biliaire principale dans sa portion terminale ou des voies biliaires dans leur ensemble,
- une altération de l'état général, avec perte de poids, anorexie et asthénie,
- une stéatorrhée en lien avec une insuffisance pancréatique exocrine,
- une insuffisance pancréatique endocrine (diabète).

L'atteinte biliaire correspond à la **cholangite associée aux IgG4**. Elle est le plus souvent associée à l'atteinte pancréatique, mais elle peut également être présente de manière isolée.

Elle est habituellement révélée par un ictère, et biologiquement par des anomalies du bilan hépatique à type de cholestase ictérique.

Elle peut concerner la voie biliaire principale comme les voies biliaires intra-hépatiques. L'imagerie de référence dans ce contexte est la bili-IRM couplée au scanner. Les anomalies pouvant être observées sont des sténoses étagées de l'ensemble de l'arbre biliaire sans dilatations d'amont en cas d'atteinte diffuse, des formes pseudo-tumorales, et/ou un épaississement diffus ou isolé de l'arbre biliaire. Le cholangiocarcinome et la cholangite sclérosante primitive constituent les principaux diagnostics différentiels à éliminer en cas d'atteinte biliaire, en particulier lorsque celle-ci est isolée.

► Manifestations rénales

Une atteinte rénale doit être systématiquement recherchée au cours de la MAG4. Celle-ci peut être de diagnostic fortuit et se traduit de façon non exclusive :

- par une **néphrite tubulo-interstitielle (NTI) associée aux IgG4**. Il s'agit de la présentation anatomo-clinique la plus fréquente sans caractéristique rénale spécifique. L'insuffisance rénale, rapportée dans 60 à 90 % des cas, est aiguë, progressive ou chronique, nue ou associée dans 30 à 80 % des cas à une protéinurie de profil tubulaire et habituellement modérée (0,3 à 1 g/g de créatininurie). La pression artérielle est habituellement normale sauf en cas d'hypertension artérielle chronique essentielle associée. Le sédiment urinaire est souvent normal mais peut aussi comporter une leucocyturie et/ou une hématurie microscopique. L'hypocomplémentémie, présente dans 40 à 70 % des cas, est évocatrice dans le contexte car inhabituelle au cours des autres causes de néphrites tubulo-interstitielles.
- par la présence de **lésions rénales hypodenses corticales bilatérales**, le plus souvent multiples, parfois isolées (« pseudo-tumeur inflammatoire » rénale), nodulaires, hypodenses et hypovasculaires, ne se réhaussant donc pas après injection de produit de contraste iodé, ce qui permet d'en faire le diagnostic différentiel avec les lésions tumorales. Il peut exister une hypertrophie rénale bilatérale pouvant faire craindre une hémopathie infiltrant le rein ou une histiocytose. Les lésions rénales sont également visibles au TEP-TDM au FDG dans près de 40% des cas, avec un hypermétabolisme visible sur les acquisitions tardives et dédiées à l'exploration rénale. Il peut également exister un épaississement du pelvis rénal dans un tiers des cas. L'ensemble de ces lésions peuvent être asymptomatiques et découvertes dans le cadre du bilan d'extension d'une MAG4. Elles sont fortement évocatrices du diagnostic, une fois les

principaux diagnostics différentiels écartés (cancer du rein, tumeur bénigne vascularisée, kystes rénaux, hémopathie infiltrative et/ou histiocytose avec extension rénale, malakoplakie). Lorsqu'une biopsie rénale est envisagée, en l'absence de dysfonction rénale, un ciblage de la biopsie sur les lésions radiologiques est préférable compte tenu d'un biais d'échantillonnage et du risque de faux négatifs en cas de biopsie non ciblée. En cas d'insuffisance rénale associée, une biopsie rénale dans les conditions habituelles est tout à fait légitime et permet habituellement de conclure sans trop de difficulté.

- par une atteinte glomérulaire qui reste néanmoins moins fréquente (15-20 % des cas) que la forme tubulo-interstitielle et à laquelle elle s'associe le plus souvent. Elle peut revêtir divers aspects mais la gloméronéphrite extra-membraneuse (GEM) associée aux IgG4 est l'entité anatomo-clinique la plus fréquente. Elles sont négatives pour le marquage PLA2R (récepteur de la phospholipase A2) et ne s'associent pas à la présence d'anticorps anti-PLA2R. Néanmoins, la nature de l'antigène associé à ces formes de GEM n'est pas déterminée à ce jour.

► Atteinte rétropéritonéale (periaortite ou FRP)

La présentation clinique peut associer des signes généraux avec parfois une fièvre modérée, des douleurs abdominales ou lombaires, pouvant irradier aux organes génitaux, une hydrocèle ou encore des œdèmes des membres inférieurs par compression veineuse.

L'atteinte rétropéritonéale peut entraîner un obstacle (hydronéphrose) dans le cadre d'une compression urétérale (unilatérale ou bilatérale) par une **fibrose rétropéritonéale associée aux IgG4** venant engainer le ou les uretères.

La présentation radiologique en scanner ou en IRM n'est pas spécifique dans la forme associée aux IgG4, avec un engainement péri-aortique prédominant au niveau de l'aorte abdominale sous rénale, prédominant en antéro-latéral (une atteinte postérieure entre l'aorte et le corps vertébral devant faire évoquer un diagnostic différentiel), et pouvant engainer également les artères iliaques primitives. Des atteintes de l'aorte thoracique associées sont possibles (Forestier et al, *Clin Exp Rheumatol* 2018).

Les diagnostics différentiels sont alors essentiellement la fibrose rétropéritonéale idiopathique, les histiocytoses (maladie d'Erdheim Chester en particulier), des hémopathies, et éventuellement d'autres causes de péri-aortites pouvant donner un aspect radiologique similaire.

► Manifestations pulmonaires/thoraciques

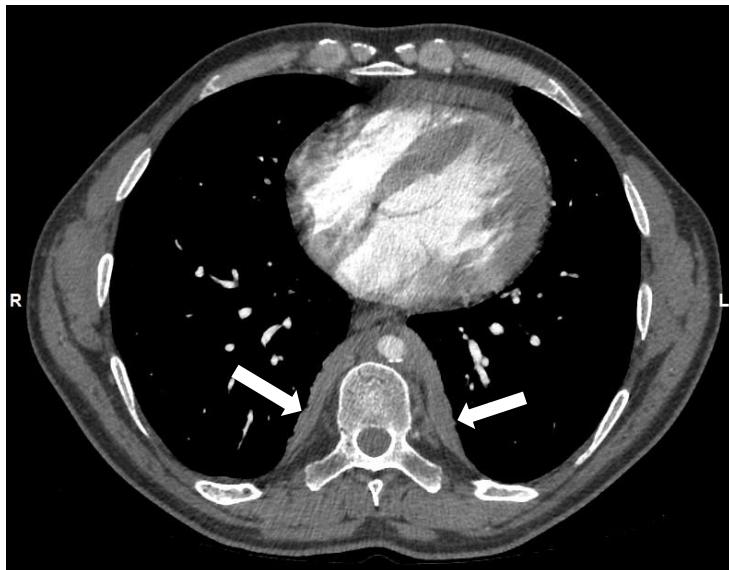
Une atteinte pulmonaire ou thoracique radiologique est fréquente au cours de la MAG4, observée chez près de 30 % des patients en cas de relecture radiologique scanographique systématique (Muller R et al, *Eur Respir Rev*. 2021). En dehors des symptômes asthmatiformes (présents chez une proportion non négligeable des patients), celle-ci est le plus souvent pauci ou asymptomatique. L'aspect radiologique est variable et il peut s'agir (par ordre de fréquence décroissant) :

- d'une atteinte bronchique (**épaississements péri-bronchovasculaires**)
- d'adénopathies médiastinales ;
- d'un aspect nodulaire / pseudo-tumoral, unique ou multiple, pulmonaire ;
- d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire interstitielle, avec lésions en verre dépoli ;
- d'une pleurésie ;
- d'une médiastinite fibrosante.

Deux ou plusieurs de ces atteintes sont associées chez plus d'un tiers des patients.

L'existence de « **bandes tissulaires paravertébrales** » en TDM au niveau thoracique, en particulier à droite, représente une image radiologique évocatrice du diagnostic (Figure 1). Cette atteinte peut représenter un site de biopsie à visée diagnostique chez certains patients.

Figure 1 : Aspect de bandes tissulaires paravertébrales en TDM dans le cadre d'une maladie associée aux IgG4.



► Atteinte ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire est fréquente au cours de la MAG4. Elle est habituellement associée à d'autres atteintes d'organes permettant d'orienter le diagnostic. Elle peut être prédominante sur les examens d'imagerie (en particulier TEP-TDM au ^{18}FDG) et orienter à tort vers une pathologie tumorale maligne (hémopathie ou cancer solide). Les adénopathies associées à la MAG4 sont le plus souvent de taille modérée (en règle $< 2-3$ cm), juxta-centimétriques (une coulée ganglionnaire doit faire évoquer un autre diagnostic, en particulier un envahissement ganglionnaire secondaire à une tumeur solide ou un lymphome).

Elles peuvent être soit loco-régionales (adénopathies satellites d'une atteinte d'organe) soit plus diffuses, réalisant alors une atteinte polyganglionnaire avec adénopathies sus et sous diaphragmatiques.

La collaboration entre cliniciens et anatomopathologistes (confrontation anatomo-clinique) est indispensable car l'analyse histologique ganglionnaire est souvent décrite comme « réactionnelle », non spécifique (hyperplasie lymphoïde, plasmocytose intra et/ou interfolliculaire...), pouvant faire discuter d'autres pathologies. Notamment une maladie de Castleman multicentrique en cas de signes systémiques inflammatoires associés, de syndrome inflammatoire biologique marqué, d'atteinte ganglionnaire et splénique « pure », voir [PNDS maladie de Castleman](#)), une maladie de Destombes-Rosai-Dorfman ou encore une maladie de Kimura.

A noter que les données histologiques et immunohistochimiques (seuils de plasmocytes IgG4+) de prélèvements ganglionnaires ne peuvent pas être comptabilisées dans le score des critères de classification de l'ACR/EULAR ([Cf paragraphe 3.9](#)).

3.3.1.2. Autres manifestations clinico-radiologiques chez l'adulte

► Manifestations neurologiques/méningées

Il s'agit essentiellement de **pachyméningites diffuses ou localisées associées aux IgG4**, sous forme d'épaississements méningés fibro-inflammatoires pouvant être de localisation soit cérébrale, sus ou sous tentorielle, soit médullaire. Ces atteintes, comme les atteintes rétro-péritonéales, sont volontiers isolées.

Elles peuvent se manifester par différents signes cliniques non spécifiques comme des céphalées, des crises convulsives, des déficits neurologiques sensitifs et/ou moteurs en cas de localisation médullaire, ou d'atteinte des nerfs crâniens dans certaines localisations cérébrales, qui en font des atteintes sévères / nécessitant le plus souvent une prise en charge urgente.

L'examen de référence pour l'évaluation de ces atteintes est l'IRM cérébrale et/ou médullaire selon la/les localisations, avec injection de gadolinium. L'imagerie ne permet pas de les différencier des histiocytoses, des neurofibromatoses, ou de pachyméningites secondaires aux vascularites associées aux ANCA (GPA en particulier), ou à la polyarthrite rhumatoïde). Des maladies infectieuses peuvent aussi donner des images similaires et doivent être évoquées, notamment si l'atteinte neurologique est isolée. En cas d'atteinte neurologique isolée, la ponction lombaire est indispensable pour éliminer ces diagnostics différentiels. La réalisation d'une biopsie méningée en l'absence d'atteinte extra-méningée caractéristique ou de diagnostic différentiel est la seule façon de porter le diagnostic de certitude.

► Manifestations vasculaires

Des atteintes péri-artérielles, et en particulier **péri-coronariennes**, sont rares et sévères, plus fréquemment observées chez des sujets plus jeunes que les autres atteintes d'organes « classiques » de la maladie. Ces manifestations peuvent être isolées ou associées à l'atteinte aortique.

D'authentiques **aortites associées aux IgG4**, de localisation thoracique ou abdominale, sont possibles. L'évolution potentiellement anévrismale et le risque de dissection en font une atteinte potentiellement sévère, bien que le plus souvent asymptomatique cliniquement.

Contrairement aux autres causes plus classiques d'aortite (artérite à cellules géantes, maladie de Takayasu, aortites infectieuses...), l'aortite associée aux IgG4 s'associe habituellement à un syndrome inflammatoire peu marqué voire absent.

► Atteintes endocriniennes

Outre l'insuffisance pancréatique endocrine (diabète) déjà évoquée dans le cadre de la pancréatite associée aux IgG4, d'autres atteintes endocriniennes sont possibles au cours de la maladie :

- atteinte thyroïdienne, rare, à type de **thyroïdite fibrosante** dite **de Riedel**. Elle se présente sous la forme d'un goitre fibreux, d'évolution chronique, et progressivement compressif sur les différentes structures anatomiques cervicales et médiastinales.
- atteinte hypophysaire, ou **hypophysite associée aux IgG4**. Elle se manifeste le plus souvent par une insuffisance ante et/ou post hypophysaire avec à l'imagerie (IRM) une tumeur hypophysaire ou un épaississement de la tige pituitaire.

► Atteinte naso-sinusienne

Une proportion significative de patients atteints de MAG4 présente des manifestations naso-sinusienne chroniques (obstruction nasale, rhinorrhée, diminution de l'odorat). En raison de la

fréquence des manifestations atopiques et/ou d'une polyposie naso-sinusienne chez ces patients, la distinction entre une rhinite allergique et une authentique atteinte rhino-sinusienne à IgG4 reste débattue. Les atteintes naso-sinusiques des vascularites à ANCA (GPA et GEPA) constituent également des diagnostics différentiels à évoquer selon le contexte clinico-biologique.

► Atteinte du mésentère

Des pseudo-tumeurs inflammatoires du mésentère ou des mésentérites sclérosantes associées aux IgG4 sont des présentations rares, isolées ou associées à d'autres atteintes d'organes. Leur découverte peut être fortuite ou à l'occasion de douleurs abdominales voire de complications loco-régionales (syndrome occlusif, compression vasculaire). Dans sa forme isolée, la présentation radiologique n'est pas spécifique et une documentation histologique est souvent nécessaire, afin de ne pas méconnaître une néoplasie.

► Atteinte prostatique et génito-scrotale

L'atteinte prostatique est rare et se manifeste le plus souvent par une hypertrophie prostatique, parfois symptomatique (dysurie). Le diagnostic est évoqué devant la présence de signes fonctionnels urinaires chez un patient avec une MAG4 connue, au diagnostic ou en rechute, en l'absence d'infection urinaire concomitante. Le diagnostic est parfois porté sur l'analyse histologique de copeaux de résection trans-urétrale de prostate.

Des atteintes orchi-épididymaires sont également possibles mais généralement au second plan.

► Manifestations dermatologiques

Elles sont rares voire exceptionnelles, le plus souvent sous la forme de maculo-papules érythémateuses (« pseudo-plasmocytomes » /plasmocytose cutanée décrites dans les populations japonaises).

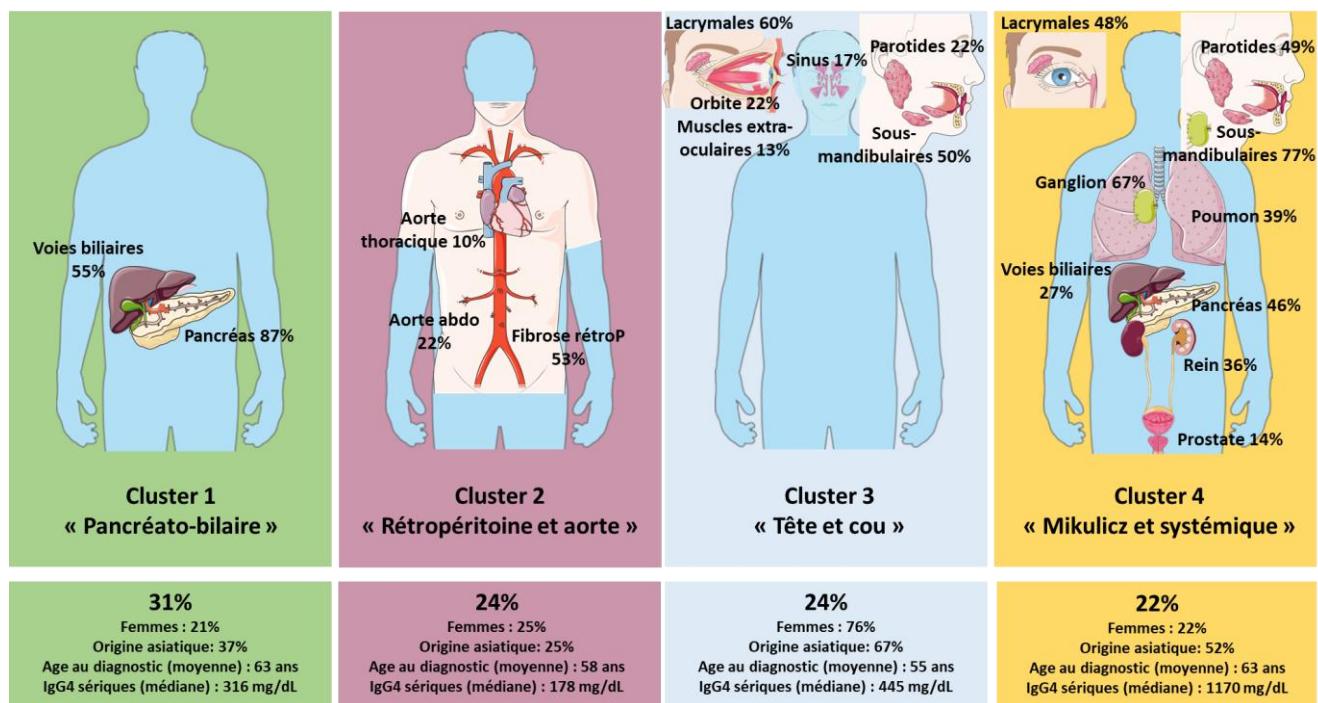
A noter que les données histologiques et immunohistochimiques (seuils de plasmocytes IgG4+) obtenues à partir d'une biopsie cutanée ne peuvent pas être comptabilisées dans le score des critères de classification de l'ACR/EULAR ([Cf paragraphe 3.9](#)).

Tableau 1 : Différentes fréquences des principales atteintes d'organe dans la maladie associée aux IgG4. (selon Wallace et al, ARD 2019)

Organe atteint	Fréquence
1 seule atteinte d'organe	24 %
Atteinte multi-organe (≥ 2 organes atteints)	76 %
Pancréas et voies biliaires	48 %
Glandes salivaires	38 %
Glandes lacrymales	26 %
Fibrose rétropéritonéale	16 %
Atteinte rénale	16 %
Pulmonaire ou médiastinale	14 %
Aorte	10 %
Orbite	7 %
Adénopathies	15 à 67 %
Prostate	<1 à 14 %
Sinusite	<1 à 17 %

Certaines associations préférentielles d'atteintes d'organes ont été mises en évidence par une étude "en cluster" à partir d'une large cohorte internationale (Wallace *et al*, ARD 2019). On distingue ainsi un sous-groupe (ou cluster) "pancréato-biliaire", un cluster "retro-péritoine et aorte", un cluster "tête et cou" et un cluster "Mikulicz et systémique", dont les atteintes les plus fréquentes sont présentées dans la Figure 2.

Figure 2 : Principaux "clusters" de patients atteints de MAG4 avec les atteintes d'organes les plus fréquentes identifiées dans ces sous-groupes de patients.



3.3.2. Anomalies biologiques évocatrices

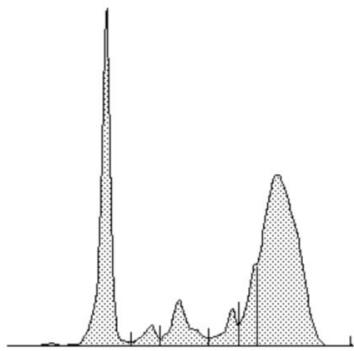
Il n'y a pas d'anomalie ou de marqueur biologique spécifique de la maladie.

Cependant, certaines anomalies biologiques, inconstantes, peuvent être évocatrices dans un contexte clinico-radiologique évocateur.

► **Hypergammaglobulinémie polyclonale à l'électrophorèse des protéines sériques.**

Le plus souvent avec aspect de bloc beta-gamma qui correspond à la zone de migration électrophorétique des IgG4 (Chen LYC *et al*, *Haematologica* 2019) (Figure 3). L'hypergammaglobulinémie est souvent importante et peut exceptionnellement être responsable d'un syndrome d'hypercicosité. A l'inverse, le taux de gammaglobulines peut être normal sans éliminer le diagnostic.

Figure 3 : Hypergammaglobulinémie polyclonale à l'électrophorèse des protéines sériques, avec aspect de bloc béta-gamma dit « en dos de chameau », évocateur d'une élévation des IgG4 sériques.



► Elévation des IgG4 sériques

L'élévation des IgG4 sériques historiquement supérieure à 1,35g/L n'est pas spécifique de la maladie car elle peut s'observer dans d'autres situations ou bien être absente. Le seuil de 1,35g/L a été remplacé par un taux d'IgG4 sériques supérieur à la limite supérieure de la normale du test utilisé (le plus souvent > 0,8). Les IgG4 sériques sont élevées en cas de réponse lymphocytaire T de type Th2 comme dans l'atopie/l'allergie, au cours de l'asthme éosinophilique, de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou GEPA), et parfois de cancers, ou d'infections. La spécificité augmente avec l'importance de l'élévation du taux d'IgG4 sériques, mais la valeur prédictive positive d'une élévation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale reste « seulement » de 75 % (Baker MC et al, *J Rheumatol.* 2023). La sensibilité d'une élévation supérieure au seuil de la normale n'est que de 70 % (Carruthers et al, *ARD* 2015), et près de 30 % des patients avec une authentique MAG4 présentent des dosages d'IgG4 sériques normaux [en particulier dans les formes « localisées » (fibrose rétropéritonéale ou atteinte méningée par exemple)].

Les performances du ratio IgG4/IgG sériques ne semblent pas meilleures que le dosage isolé des IgG4 sériques.

► Diminution du CH50 et des fractions C3 et/ou C4 du complément

Une hypocomplémentémie est principalement observée en cas d'atteinte rénale (néphrite tubulo-interstitielle associée aux IgG4). Elle n'est cependant pas exclusive de cette atteinte d'organe, et semble associée au nombre d'organes atteints (Katz G, et al. *ARD* 2024). Son mécanisme reste mal compris dans la mesure où l'idiotype IgG4 fixe mal le complément par son fragment Fc et n'active pas la voie classique du complément.

► Eosinophilie (>500/mm³) ou hyperéosinophilie (>1500/mm³) à la numération formule sanguine

Une éosinophilie est notée chez près de 30 % des patients atteints de MAG4.

Une hyperéosinophilie > 3000/mm³ est un critère d'exclusion des critères de classification ACR/EULAR 2019 ([Cf Tableau 2](#)). Cependant, certains patients avec une authentique MAG4 prouvée histologiquement et sans diagnostic différentiel dépassent ce seuil, qui ne doit donc pas faire exclure le diagnostic de MAG4 à l'échelle individuelle. Certaines manifestations d'organes liées à la toxicité des éosinophiles ont également été rapportées au cours d'authentiques MAG4, témoignant de formes de chevauchement possibles avec les syndromes hyperéosinophiliques (SHE) (Moussiegt et al, *Autoimmunity Rev* 2021). L'important est de savoir si les manifestations d'organe sont liées principalement aux éosinophiles (pneumopathies (prouvées au LBA), manifestations cutanées à type d'angioédèmes, fasciites ou vascularites, gastroentérites ou

encore myocardites) ou à la MAG4 afin de statuer sur la prise en charge thérapeutique. Au même titre que les lymphomes T (notamment angioimmunoblastique), la MAG4 fait partie des diagnostics à évoquer devant la présence d'une (hyper)éosinophilie et d'une hypergammaglobulinémie polyclonale (voir [PNDS hyperéosinophilies et syndromes hyperéosinophiliques](#)).

► **Elévation des IgE totales.**

Elle est observée chez près de 30 % des patients.

► **Autres anomalies biologiques**

Des anomalies biologiques non spécifiques, témoignant des différents types d'atteintes d'organes, doivent être systématiquement recherchées :

- **Cholestase +/- ictérique** en cas d'atteinte/d'obstruction des voies biliaires intra-hépatiques ou de la voie biliaire principale.
- **Insuffisance rénale, protéinurie tubulaire** (plus rarement glomérulaire en cas d'exceptionnelle atteinte extra-membraneuse associée).
- **Hyperglycémie et élévation de l'HbA1c** en cas de diabète en lien avec une atteinte diffuse pancréatique.
- **Taux d'élastase fécale effondré (< 100 µg/g de selles)** en cas d'insuffisance pancréatique exocrine.

Au cours de la MAG4, la **CRP** est habituellement normale, ou modérément augmentée. Un franc syndrome inflammatoire (> 50 mg/L) doit, en dehors du contexte particulier de la FRP, faire évoquer un diagnostic différentiel, notamment une infection, une néoplasie solide ou une hémopathie maligne, ou encore une maladie de Castleman multicentrique (cf paragraphe 4.4.2).

Des anomalies de certaines populations lymphocytaires circulantes rares (plasmablastes, lymphocytes T CD4 « cytotoxiques », T folliculaires *helper-like* circulants) sont décrites chez ces patients, mais nécessitent la réalisation d'immunophénotypes lymphocytaires spécifiques et spécialisés, peu accessibles en pratique clinique.

Tableau 2 : Examens biologiques à réaliser en cas de suspicion de MAG4.

Examen biologique	Résultat évocateur de MAG4	Proportion de patients concernés
NFS/Plaquettes	Hyperéosinophilie	Environ 30 % des patients
Bilan hépatique	Cholestase +/- ictérique	Patients avec atteinte biliaire spécifique (cholangite associée aux IgG4) ou liée à l'atteinte pancréatique
Créatininémie, protéinurie/créatininurie sur échantillon, ECBU	Insuffisance rénale aiguë, d'aggravation progressive voire chronique, et de profil habituellement tubulo-intersticiel (protéinurie tubulaire, anomalies du sédiment urinaire possibles mais rares).	Patients avec atteinte rénale (néphrite tubulo-interstitielle associée aux IgG4) et/ou glomérulaire
Protéine C réactive	Absence de syndrome inflammatoire biologique (CRP normale) ou syndrome inflammatoire modéré (CRP une élévation parfois marquée de la	La FRP au diagnostic est la seule atteinte potentiellement associée à une élévation parfois marquée de la

	généralement < 50 mg/L	CRP
Glycémie à jeun, HbA1c	Diabète secondaire	Patients avec atteinte pancréatique et insuffisance pancréatique endocrine
Dosage de l'élastase fécale (en cas de stéatorrhée)	Effondrée	Patients avec atteinte pancréatique et insuffisance pancréatique exocrine
Electrophorèse des protéines sériques	Hypergammaglobulinémie polyclonale (bloc béta-gamma)	Environ 75 % des patients
Dosage des IgG4 sériques	Elévation des IgG4 sériques > au seuil du laboratoire (une élévation des autres sous-classes d'IgG est possible, généralement dans une moindre proportion que l'élévation des IgG4 sériques)	Environ 70 % des patients, cependant : - un dosage normal des IgG4 sériques n'élimine pas le diagnostic de MAG4 ; - une élévation isolée des IgG4 sériques n'est pas spécifique et n'est pas suffisante pour porter le diagnostic de MAG4
IgE totales	Elevées	Environ 30 % des patients
C3 / C4 / CH50	Consommation du C3, du C4 et/ou du CH50	Patients avec atteintes systémiques et en particulier atteinte rénale

3.3.3. Anomalies histologiques évocatrices

Lors d'une biopsie d'une lésion pseudo-tumorale / infiltrative d'une des atteintes d'organe évocatrice, l'identification en anatomopathologie de **lésions** fibreuses avec un **infiltrat inflammatoire lymphocytaire et plasmocytaire polyclonal** doit faire évoquer le diagnostic et nécessite une discussion entre cliniciens et anatomopathologistes.

Elle doit faire rechercher d'autres anomalies histologiques très évocatrices telles que le caractère « storiforme » (= aspect d'enroulement et en rayon de roue) des lésions de fibrose, la présence de lésions de phlébite oblitérante (occlusion plus ou moins complète des veines/veinules par un infiltrat lymphoïde et plasmocytaire siégeant dans la lumière et la paroi de ces vaisseaux) ou la présence de polynucléaires éosinophiles, qui sont également associés à la maladie, bien que non systématiquement présents.

Pris isolément, ces critères peuvent manquer d'un patient à l'autre ou en fonction de l'organe atteint, en particulier la fibrose dans les glandes lacrymales ou encore les veinulites qui peuvent être remplacées par des artérites dans les atteintes pulmonaires (Deshpande et al, Mod Pathol 2012).

L'analyse histopathologique s'attachera également à vérifier l'**absence d'éléments orientant vers un diagnostic alternatif**, notamment des images de vascularite nécrosante, de nécrose, de granulomes, d'inflammation à prédominance neutrophilique ou histiocytaire, et des cellules atypiques ou clonales évocatrices d'une tumeur solide ou d'une hémopathie.

En cas de contexte évocateur de MAG4, l'analyse histologique doit également comporter une analyse complémentaire par **immunohistochimie (marquage IgG4, IgG si possible ou CD138 par défaut)** à la recherche de **plasmocytes IgG4⁺**, dont le **nombre par champ à fort grossissement** et

le ratio plasmocytes IgG4⁺/IgG⁺ (ou IgG4⁺/CD138⁺) devront être précisés. Des seuils avaient été initialement proposés mais sont à interpréter avec précaution. Des valeurs élevées sont d'autant plus évocatrices mais nécessitent dans tous les cas une confrontation anatomo-clinique.

La MAG4 étant généralement une pathologie très cortico-sensible, il est préférable (à chaque fois que cela est possible) de réaliser les prélèvements histologiques avant l'instauration de toute corticothérapie systémique susceptible d'impacter les données histologiques et de conduire à des faux négatifs.

Les éléments du diagnostic histologique de la maladie ont fait l'objet d'un consensus d'experts anatomo-pathologistes internationaux (Deshpande et al, *Mod Pathol* 2012) ([Cf Annexe 4](#)).

3.4. Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel

Ces deux démarches doivent être menées conjointement.

3.4.1. Confirmation du diagnostic

La confirmation du diagnostic repose sur un **faisceau d'arguments cliniques/radiologiques, histologiques et biologiques** et nécessite toujours d'envisager les principaux diagnostics différentiels, variables selon la présentation clinico-biologique et radiologique (paragraphe 4.4.2).

Le diagnostic ne saurait reposer uniquement sur une élévation des IgG4 sériques, même importante, car celle-ci manque de spécificité et peut être observée au cours d'autres diagnostics différentiels (GEPA, SHE, néoplasies...) (Ebbo et al, *Int J Rheumatol* 2012).

Une documentation histologique, avec recherche et quantification des plasmocytes IgG4⁺, est le plus souvent requise. Elle permettra de rechercher les lésions histologiques caractéristiques de la maladie (paragraphe 4.3.3) et d'éliminer des arguments histologiques pour un diagnostic différentiel (paragraphe 4.4.2). A noter qu'à l'instar de l'élévation des IgG4 sériques, **la présence de plasmocytes IgG4⁺ au niveau tissulaire n'est pas spécifique de la MAG4** : des plasmocytes IgG4⁺ peuvent être observés au cours d'autres maladies (infiltrat inflammatoire péri-tumoral au cours de tumeurs solides, maladies infectieuses, vascularites associées aux ANCA, maladie de Castleman ou maladie de Destombes-Rosai-Dorfman par exemple). Dans les critères ACR/EULAR, l'analyse histologique ganglionnaire, cutanée et du tube digestif n'est pas prise en compte.

Le plus souvent, la confirmation du diagnostic repose sur une discussion pluridisciplinaire entre spécialistes cliniciens et anatomo-pathologistes.

Il est utile de s'aider des critères diagnostiques et/ou de classification (paragraphe 3) dans la démarche diagnostique, notamment des **critères ACR/EULAR 2019**, en particulier pour s'assurer de l'absence de « drapeaux rouges » cliniques, biologiques ou histologiques pouvant orienter vers un diagnostic différentiel.

Nous détaillons ci-dessous les éléments de confirmation diagnostique spécifiques à certaines atteintes particulières et fréquentes de la maladie.

3.4.1.1. Confirmation du diagnostic de pancréatite associée aux IgG4

Le diagnostic de pancréatite associée aux IgG4 (ex « pancréatite auto-immune de type 1 ») est basé sur l'utilisation de critères internationaux dits « critères ICDC » (Tableau 3), et est défini tel que :

Certain si :

- critère niveau 1 « histologie »
- ou
- ≥ 2 critères parmi : les autres critères niveau 1 OU le critère niveau 2 « imagerie canalaire »
- ou
- critère niveau 1 « sérologie » OU « atteinte d'autres organes » + réponse aux corticoïdes
- ou
- critère niveau 1 « imagerie canalaire » + critère niveau 2 « sérologie » OU « atteinte d'autres organes » OU « histologie » + réponse aux corticoïdes

Probable si :

- critère niveau 2 « sérologie » OU « atteinte d'autres organes » OU « histologie » + réponse aux corticoïdes

Tableau 3 : Critères ICDC (International Consensus Diagnostic Criteria) (Shimosegawa Tet al. Pancreas. 2011)

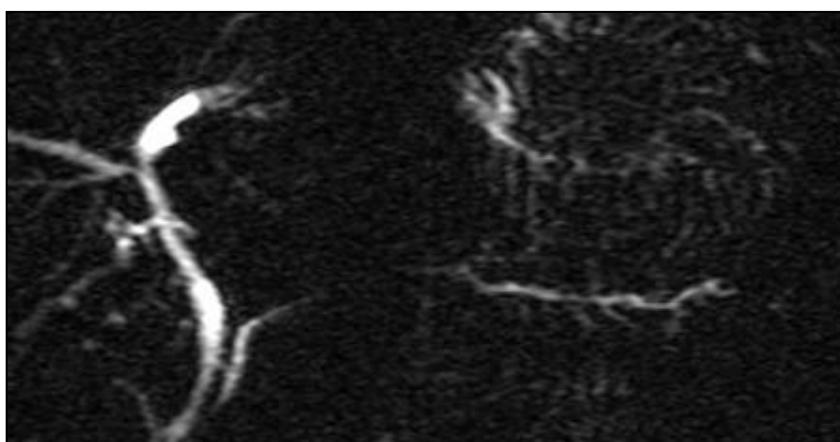
Critères	Niveau 1	Niveau 2
Imagerie du parenchyme pancréatique (TDM et IRM)	Elargissement diffus de la glande Diminution de la prise de contraste périphérique (halo ou pseudocapsule)	Elargissement segmentaire ou focale Diminution de la prise de contraste périphérique (halo ou pseudocapsule)
Imagerie du canal principal pancréatique (CPP) (CP-IRM)	Sténose longue du CPP (>1/3) ou plusieurs sténoses étagées sans dilatation d'amont (CPP<5 mm)	Sténose segmentaire du CPP sans dilatation d'amont (CPP <5mm)
Sérologie	IgG4 > 2N	N < IgG4 < 2N
Atteinte d'autres organes	A ou B A. Histologie d'un organe extra-pancréatique, 3 critères parmi les 4 : - plasmocytes IgG4 ⁺ (> 10 /champ) - fibrose storiforme - phlébite oblitérante - infiltrat lymphoplasmocytaire B. Imagerie typique de l'atteinte d'un organe extra-pancréatique parmi : - fibrose rétropéritonéale - atteinte étagée des voies biliaires	A ou B A. Histologie d'un organe extra-pancréatique, les 2 critères requis : - plasmocytes IgG4 ⁺ (> 10 /champ) - infiltrat lymphoplasmocytaire B. atteinte clinique des glandes salivaires OU radiologique des reins

Histologie pancréatique (résection ou biopsie sous écho-endoscopie)	3 lésions parmi : - infiltration lympho-plasmocytaire - phlébite oblitrante - fibrose diffuse - plasmocytes IgG4 ⁺ > 10 / champ	2 lésions parmi les 4 lésions typiques
Réponse à la corticothérapie	Résolution complète des anomalies radiologiques, amélioration des signes pancréatiques et extra-pancréatiques	Idem

Figure 4 : Pancréas œdématié et augmenté de taille dans son ensemble avec perte des lobulations pancréatiques, avec un aspect dit « en saucisse ». Ce pancréas œdémateux est rehaussé au temps tardif en scanner, et est entouré par un liseré hypodense donnant un aspect caractéristique de « pseudo-capsule » (flèches).



Figure 5 : CP-IRM : Sténoses étagées du CPP sans dilation d'amont (ou dilatation <5mm)



3.4.1.2. Confirmation d'atteinte des glandes salivaires associée aux IgG4

L'atteinte des glandes salivaires (**évaluation clinique** et en imagerie, **échographie** en première intention) est d'autant plus évocatrice lorsqu'elle se présente sous la forme d'une atteinte persistante (> 3 mois) et symétrique des 2 types de glandes parotidiennes et sous-mandibulaires, ou que l'atteinte d'une de ces paires de glandes salivaires s'associe à une atteinte bilatérale et symétrique des glandes lacrymales (syndrome de Mikulicz). Dans ce contexte, l'association à une élévation des IgG4 sériques $> 1,35$ g/L est très caractéristique d'une sialadénite associée aux IgG4, avec une spécificité élevée que ce soit en pratique clinique ou dans les larges cohortes internationales ayant permis d'établir les critères de l'ACR/EULAR (Kanda M et al, *Mod Rheumatol* 2024), rendant l'obtention d'une histologie non indispensable devant cette présentation clinico-biologique particulière.

Une atteinte asymétrique ou d'une seule glande ou paire de glandes est possible, et l'obtention d'une **histologie, ciblée sur la/les glandes hypertrophiée(s)**, est alors l'élément clé du diagnostic (la fibrose storiforme est peu fréquente au niveau des glandes salivaires). Elle permet le diagnostic différentiel avec la maladie de Sjögren, la sarcoïdose, la GPA, les lymphomes (en particulier du MALT), et les tumeurs/cancers des glandes salivaires.

La **biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)** peut avoir intérêt chez les patients avec atteinte clinique des glandes salivaires majeures (avec une sensibilité évaluée entre 55 à 68 % des cas) (Takano K et al, *Acta Otolaryngol* 2016 et Moriyama M et al, *Mod Rheumatol* 2016). En revanche, l'apport de la BGSA chez les patients sans atteinte clinique des glandes salivaires majeures est moindre (40 % selon Moriyama M et al, *Mod Rheumatol* 2016) et présente donc un intérêt diagnostique plus limité.

Enfin, il faut noter que la présence de plasmocytes IgG4⁺ peut s'observer dans différentes lésions inflammatoires de la cavité buccale (épulis, kystes dentaires, lichen) (Strehl et al, *J Clin Pathol* 2011) voire dans d'autres pathologies avec atteinte des glandes salivaires (jusque 11% des patients avec une maladie de Sjögren par ex (Liu C et al, *Clin Rheumatol* 2017), et doit être interprétée avec précaution.

3.4.1.3. Confirmation du diagnostic de fibrose rétro-péritonéale associée aux IgG4

Le caractère « associé aux IgG4 » d'une FRP repose sur l'association de celle-ci à une ou plusieurs autres atteintes d'organes (à fortiori si une ou plusieurs de celles-ci sont histologiquement prouvées), à une élévation des IgG4 sériques, et/ou à une documentation histologique avec présence d'un nombre significatif de plasmocytes IgG4⁺ au sein des lésions fibro-inflammatoires. Devant une présentation radiologique typique (atteinte antéro-latérale de l'aorte sous-rénale), non associée à des atypies radiologiques (atteinte postérieure, *bulky* ou encore nodulaire péritonéale associée par exemple), une documentation histologique n'est pas systématiquement requise. En effet, l'évolution et la réponse au traitement ne sont pas différentes entre FRP idiopathiques et associées aux IgG4.

3.4.1.4. Confirmation du diagnostic d'atteinte rénale associée aux IgG4

L'atteinte rénale s'inscrit habituellement dans les formes systémiques de la maladie, en association avec les atteintes extra-rénales cardinales (pancréato-biliaires, salivaires, rétropéritonéales et ganglionnaires).

Elle peut être associée à une hypocomplémentémie, évocatrice d'atteinte rénale car plus rare dans les autres atteintes d'organes et inhabituelle dans les autres formes de néphrites tubulo-interstitielles.

Les diagnostics différentiels de la MAG4 doivent être écartés. La néphrite tubulo-interstitielle IgG4 ne s'associe jamais à la présence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB, et ne s'accompagne pas de granulome, ce qui permet de la différencier des néphrites tubulo-interstitielles de la maladie de Sjögren ou de la sarcoïdose. La distinction avec le syndrome TINU (néphropathie tubulo-interstitielle et uvéite) est parfois plus difficile mais le terrain et les éléments en faveur d'une MAG4 (biologiques et histologiques témoignant de l'implication de plasmocytes IgG4) sont absents au cours du syndrome TINU. Il est utile de rappeler que les critères ACR/EULAR 2019 ont retenus la positivité des ANCA, en particulier de spécificité anti-MPO ou anti-PR3, comme un critère d'exclusion de la MAG4. Néanmoins, une étude francophone portant spécifiquement sur des patients ayant une atteinte rénale au cours de la MAG4 a souligné la possibilité d'une positivité des ANCA, en particulier de type anti-MPO, chez 22 % des patients sans autre argument pour une vascularite à ANCA (Chaba et al. CJASN 2023). Cette positivité des ANCA était associée à un risque accru de rechute en analyse univariée. Par ailleurs, des formes frontières/de chevauchement associant MAG4 et vascularites associées aux ANCA ont été rapportées (Danlos FX et al. Autoimmun Rev 2017).

Dans 10 % des cas, une présentation de type néphrite interstitielle aigue sans fibrose est retrouvée au niveau histologique.

Si la biopsie rénale est pratiquée, la présence de dépôts granuleux d'Ig sur la membrane basale tubulaire est décrite en immunofluorescence et/ou en microscopie électronique dans 70-80 % des cas (Buglioni A et al. Kidney Int Reports 2024). Cet aspect reste toutefois non spécifique et ne doit pas être confondu avec une néphropathie rare, associée à la présence d'anticorps anti-membrane basale tubulaire réalisant des dépôts linéaires et intense, mais dont l'association avec la MAG4 n'a pas été établie à ce jour.

Le diagnostic de l'atteinte rénale repose sur le contexte évocateur (maladie systémique évoquant *a priori* une MAG4), et la confrontation anatomo-clinique avec les lésions histologiques classiques et évocatrices de MAG4 à la biopsie rénale. La présence de lésions rénales scanographiques hypodenses et typiques dans le cadre d'une MAG4 sont assez évocatrices de l'atteinte rénale. Elles permettent éventuellement de se passer de la biopsie rénale, en l'absence de dysfonction rénale et si les critères histologiques sont validés à l'occasion d'une biopsie portant sur une lésion extra-rénale.

3.4.2. Principaux diagnostics différentiels à évoquer

Les diagnostics différentiels sont nombreux en raison de la multiplicité des atteintes d'organes possibles et donc des manifestations variables de la maladie. Une [RCP dédiée](#) est disponible en cas de difficulté diagnostique.

On peut distinguer des pathologies tumorales et non tumorales :

- Pathologies tumorales : **tumeurs solides** (notamment adénocarcinome du pancréas et tumeurs myofibroblastiques inflammatoires) et **hémopathies**, en particulier **lymphomes**, devant un syndrome polyganglionnaire ;

- Pathologies auto-immunes et inflammatoires : **vascularites associées aux ANCA** (GPA et GEPA en particulier), **cholangite sclérosante primitive**, **sarcoïdose**, **maladie de Sjögren** ;
- Pathologies histiocytaires : **maladie de Destombes-Rosai-Dorfman**, **maladie d'Erdheim-Chester**, **xanthogranulomes** ;
- Maladie de Castleman multicentrique idiopathique plasmocytaire ou mixte ;
- Syndromes hyperéosinophiliques (SHE) (mais d'authentiques syndromes de chevauchement sont possibles) ;
- Pathologies infectieuses : tuberculose, syphilis.

Des éléments cliniques, biologiques, radiologiques ou histologiques ont été retenus comme des **critères d'exclusion de la MAG4 dans les critères de classification ACR/EULAR**.

Chacun de ces critères n'élimine pas formellement le diagnostic à l'échelle individuelle, mais constitue un élément devant fortement orienter la démarche diagnostique vers un diagnostic différentiel.

- Les *critères cliniques d'exclusion* sont : la présence d'une **fièvre >38°C**, l'**absence de réponse objective à un traitement par corticoïdes** (au minimum 40 mg/jour de prednisone pendant 4 semaines), et la présence d'une **splénomégalie**.
- Les *critères biologiques d'exclusion* retenus sont : la présence d'une **leucopénie ou** d'une **thrombopénie non expliquée**, d'une **éosinophilie > 3000/mm³**, d'**ANCA de type anti-PR3 ou anti-MPO**, la positivité d'anticorps anti-anticorps nucléaires solubles de type **anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-RNP, anti-Sm et anti DNA natifs**, et la présence d'une **cryoglobulinémie**.
- Les *critères d'exclusion en imagerie* sont ceux évocateurs de **maladie tumorale maligne et/ou d'infection** et notamment des éléments en faveur d'une progression radiologique rapide, des **anomalies des os longs** évocatrices de maladie d'Erdheim-Chester, et la présence d'une **splénomégalie**.
- Les *anomalies histologiques d'exclusion* sont : la présence de **cellules tumorales malignes**, une infiltration des tissus à **prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN)**, la présence d'une **vascularite nécrosante**, la présence de **nécrose**, la présence de **lésions granulomateuses**, la présence d'anomalies évocatrices d'une **histiocytose** ou d'une **tumeur myofibroblastique inflammatoire**.

Le bilan à la recherche d'un diagnostic différentiel devra donc comprendre, en dehors des examens d'imagerie, et en fonction du contexte, une recherche d'anticorps anti-anticorps nucléaires solubles, de cryoglobulinémie (surtout en cas de consommation du complément), d'ANCA anti-MPO et anti-PR3, et de cytopénies ou d'hyperéosinophilie marquée sur la NFS.

Le diagnostic différentiel doit aussi prendre en compte la possibilité d'observer des lésions histologiques évocatrices de MAG4 associées aux diagnostics différentiels précédents comme par exemple la présence de plasmocytes IgG4⁺ en tissu péri-tumoral, ou associés aux lésions histologiques de certaines vascularites à ANCA (GPA en particulier), de maladie de Castleman multicentrique idiopathique ou de maladie de Destombes-Rosai-Dorfman.

Tableau 4 : Principaux diagnostics différentiels de la maladie associée aux IgG4.

Pathologies dont la clinique ou l'histologie peuvent mimer une MAG4		Atteintes de MAG4 correspondantes
Vascularites associées aux ANCA		
GPA	Pseudo-tumeur inflammatoire orbitaire, pachyméningite, nodules pulmonaires, atteinte ORL (sinus)	
GEPA	Éosinophilie, atteinte ORL (polypose naso-sinusienne)	
Des formes de chevauchement ont été rapportées	(absence de lésion de vascularite ou granulomes et absence d'anticorps anti-PR3 ou anti-MPO au cours de la MAG4)	
Cancers solides dont adénocarcinomes	Toutes les présentations pseudo-tumorales, en particulier pancréatiques	
Maladie de Castleman multicentrique (plasmocytose IgG4 ⁺ fréquente dans les formes plasmocytaires de Castleman)	Atteinte ganglionnaire Le diagnostic différentiel se pose surtout avec la maladie de Castleman multicentrique idiopathique (non VIH et non HHV8) (voir PNDS Castleman)	
Maladie d'Erdheim-Chester	Atteinte péri-aortique, méningée (absence d'atteinte osseuse au cours de la MAG4)	
Maladie de Destombes-Rosai-Dorfman (plasmocytose IgG4 ⁺ présente dans 25 % des lésions de Destombes-Rosai-Dorfman)	Atteinte ganglionnaire, pseudo-tumeur inflammatoire orbitaire, atteinte sinusoïdale ou salivaire	
Tumeur myofibroblastique inflammatoire (plasmocytose IgG4 ⁺ parfois présente dans des formes inflammatoires)	Toute localisation de pseudo-tumeur inflammatoire (poumon, pancréas, mésentère...)	
Lymphoproliférations / lymphomes	Atteinte ganglionnaire, lacrymale, orbitaire	
Cholangite sclérosante primitive	Atteinte biliaire / cholangite associée aux IgG4 (pas d'association de la MAG4 avec les MCI)	
Sarcoïdose	Atteinte ganglionnaire, pulmonaire, salivaire (absence de granulome au cours de la MAG4)	
Maladie de Sjögren	Atteinte salivaire et lacrymale (la MAG4 est un critère d'exclusion de la maladie de Sjögren)	
Syndrome hyperéosinophilique Des formes de chevauchement ont été rapportées : dans la dernière actualisation de la classification des SHE, la MAG4 est considérée comme une cause potentielle de SHE réactionnel.	Hyperéosinophilie (La présence d'une éosinophilie tissulaire est habituelle mais généralement modérée au cours de la MAG4)	

GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; GPA : granulomatose avec polyangéite ;

MAG4 : maladie associée aux IgG4 ; MCI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) ; SHE : syndromes hyperéosinophiliques.

3.5. Particularités de la maladie associée aux IgG4 de l'enfant

Très peu de cas ont été décrits chez l'enfant et l'adulte jeune.

Si les mêmes atteintes d'organes que chez l'adulte sont possibles, il existe certaines particularités pédiatriques.

Tout d'abord il n'existe pas de prédominance masculine, et les formes localisées (notamment « ophtalmologiques ») semblent également plus fréquentes que les formes systémiques dans cette population. *A contrario*, d'autres atteintes « classiques », comme les atteintes rétropéritonéales, pancréato-biliaires, ou encore aortiques et salivaires semblent moins fréquemment retrouvées chez ces jeunes patients.

Enfin, la présence de critères d'exclusion de l'ACR/EULAR (telle que la présence d'une fièvre, d'une splénomégalie, d'une MICI associée, d'une éosinophilie $>3000/\text{mm}^3$, ou encore de l'absence de réponse aux corticoïdes) semble plus fréquente dans cette population, malgré l'absence de diagnostic différentiel (*De Sainte Marie B et al, Autoimmunity Rev 2022 + Kaya Akca U et al, Rheumatology 2025*).

Lorsque le diagnostic est évoqué chez un patient jeune, la même démarche diagnostique que chez l'adulte doit être entreprise.

Selon la présentation, certaines maladies génétiques rares doivent également être évoquées : histiocytoses d'origine génétique, particulièrement le syndrome H, ou encore déficits immunitaires primitifs. Dans ces situations, il est nécessaire de prendre l'avis de centres pédiatriques ou adultes experts dans les maladies rares (*De Sainte Marie B et al, Autoimmunity Rev 2022*).

3.6. Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic

La maladie associée aux IgG4 a habituellement une évolution lente et progressive.

3.6.1. Evaluation de la sévérité de la maladie

L'évaluation de la sévérité de la maladie repose sur :

- Un **bilan d'extension de la maladie** orienté par la clinique, la biologie, et centré sur les atteintes d'organes les plus fréquentes (voir 4.6.2), sachant que la maladie est le plus souvent associée à ≥ 2 atteintes d'organes chez un même patient.
- L'**identification de situations dites urgentes** nécessitant de débuter rapidement un traitement du fait du risque de complications avec séquelles, voire de mise en jeu du pronostic vital.

Ces situations urgentes retenues par un panel d'experts (*Khosroshahi A et al, Arthritis Rheumatol 2015*) sont :

- Une atteinte pancréato-biliaire avec ictere.
- Une néphrite tubulo-interstitielle avec insuffisance rénale.
- Une fibrose rétro-péritonéale avec obstruction des voies urinaires.
- Une pachyméningite symptomatique.
- Une atteinte orbitaire avec compression du nerf optique.
- Une aortite avec anévrysme ou complication ischémique.
- Une atteinte coronarienne.

- La distinction entre les lésions de MAG4 actives et les atteintes séquellaires (évolution fibrosante), qui repose sur un faisceau d'arguments :
 - caractère fibreux marqué versus inflammatoire/lympho-plasmocytaire important au niveau histologique ;
 - caractère réhaussé après injection de produit de contraste et évolutivité des lésions en imagerie (TDM, IRM selon la localisation) si plusieurs évaluations radiologiques successives sont disponibles ;
 - caractère hypermétabolique de la/des atteintes d'organes en TEP-TDM au FDG si disponible ;
 - évolution des paramètres biologiques (créatininémie/consommation du complément pour l'atteinte rénale, bilan hépatique pour l'atteinte biliaire...) si plusieurs évaluations biologiques successives sont disponibles.
- La recherche de **comorbidités** (voir 4.6.3) et/ou de contre-indications aux traitements (voir 4.8).

3.6.2. Evaluation de l'extension de la maladie

Il n'y a pas de recommandations consensuelles concernant les examens à réaliser, mais le bilan initial de la maladie doit comprendre :

- Une recherche systématique dans l'**anamnèse** de manifestations pouvant correspondre à une **atteinte antérieure de la maladie qui n'aurait pas été diagnostiquée** comme telle, par exemple : une atteinte ganglionnaire avec biopsie « non contributive » (« adénopathie réactionnelle »), une notion préalable de « pancréatite », de « néphrite interstitielle », d'« atteinte des glandes salivaires »... ;
- Une évaluation clinique et **radiologique centrée sur l'atteinte d'organe** au diagnostic (Cf chapitres confirmation du diagnostic) ;
- Une évaluation plus générale « corps entier » à la recherche d'autres atteintes d'organes qui doit comporter au minimum :
 - Un **examen clinique complet**.
 - Un **bilan biologique** (Cf Tableau 2) comprenant (*Iaccarino et al, Clin Exp Rheumatol 2022*) : une **numération formule sanguine**, une évaluation des paramètres inflammatoires (Protéine C-réactive), un **ionogramme sanguin** et une évaluation de la fonction rénale (créatininémie, clairance de la créatinine), un **bilan hépatique** (transaminases, γGT, PAL, bilirubine), une **électrophorèse des protéines sériques**, un **dosage des IgG4 sériques**, dosage des IgE totales et un **dosage du complément** (C3, C4 et CH50).
 - Une **tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne**.
 - Des **examens d'imagerie dédiés** en cas de suspicion d'**atteinte d'organe spécifique** de la maladie.

L'intérêt de la **TEP-TDM au FDG** a été suggéré sur des séries rétrospectives (*Ebbo M et al, Arthritis Care Res 2014*) pour rechercher des atteintes d'organes au bilan d'extension initial. La TEP-TDM au FDG peut mettre en évidence des atteintes d'organes (hypermétaboliques) infracliniques. Devant des lésions radiologiques, la TEP-TDM au FDG peut aider à différencier des lésions tissulaires actives (hypermétaboliques) de lésions séquellaires de fibrose (non hypermétaboliques). Elle peut également apporter un argument diagnostique supplémentaire en cas d'aspect évocateur (plusieurs atteintes d'organes caractéristiques) et orienter la réalisation

d'une biopsie/documentation histologique sur une lésion hypermétabolique au diagnostic. Actuellement, elle est très souvent proposée initialement mais cette pratique doit encore être évaluée.

3.6.3. Recherche de comorbidités

La recherche de comorbidités est indispensable dans le cadre d'une maladie survenant le plus souvent autour de la soixantaine. Elle peut fortement influencer la prise en charge thérapeutique, en particulier vis-à-vis des risques et mesures associées à la corticothérapie.

Il faut rechercher des **facteurs de risque cardio-vasculaires** : antécédents familiaux d'évènements cardio-vasculaires précoces, tabagisme, hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie, surpoids/obésité, sédentarité.

Il faut également dépister des **contre-indications, souvent relatives, à une corticothérapie** : antécédents psychiatriques, diabète ou HTA mal équilibrés, ostéoporose, surpoids ; ainsi que d'éventuelles **infections latentes / chroniques** susceptibles de réactivation sous immunosupresseurs : hépatite B, tuberculose, anguillulose par exemple.

3.7. Facteurs de risque associés aux rechutes

Les **rechutes sont fréquentes** au cours de la maladie associée aux IgG4 (entre 40 et 60 % des patients) et justifient, même si celles-ci surviennent le plus souvent dans les 2 à 3 premières années suivant l'arrêt du traitement, une **surveillance prolongée** des patients.

Des facteurs de risque de rechute ont été individualisés à partir d'étude rétrospectives.

Les facteurs de risque associés aux rechutes sont :

- une atteinte systémique, avec un risque d'autant plus important que le nombre d'atteintes d'organes est important ;
- une atteinte des voies biliaires / cholangite associée aux IgG4 (en particulier en cas d'atteinte proximale / de la voie biliaire principale) ;
- des taux d'IgG4 sériques élevés (sans qu'un seuil consensuel ne puisse être formellement donné, le risque de rechute étant probablement proportionnel à l'importance de l'élévation des IgG4 sériques) ;
- des dosages d'IgE totales élevés ;
- une éosinophilie.

3.8. Annonce du diagnostic et information du patient

Une fois posé, le diagnostic doit, si possible, être expliqué au patient lors d'un temps dédié, en abordant les conséquences et les principes généraux de la prise en charge, ainsi que les effets indésirables potentiels des thérapeutiques. Le patient doit être informé des principaux symptômes et signes de poussées, et de la conduite à tenir lors de leur survenue, ainsi que des potentielles conséquences fonctionnelles selon le ou les organes atteints, et les évolutions possibles de celles-ci. Il est essentiel de souligner que la MAG4 n'est pas une maladie contagieuse ou héréditaire, et n'est donc pas transmissible à l'entourage ou à la descendance. La possibilité de prise en charge en ALD doit être rapportée au patient (ALD 31 : forme évolutive ou invalidante d'une affection grave caractérisée pour des soins d'une durée prévisible de plus de six mois). Un accompagnement psychologique peut être proposé, si nécessaire. Une association de patients

pour la maladie associée aux IgG4 existe en France : association Française des patients MAG4, AFRIGG4 : association@gmail.com.

3.9. Critères diagnostiques et critères de classification de la maladie associée aux IgG4

Des critères **diagnostiques** (dits « CDC » pour *Comprehensive Diagnostic Criteria*) applicables à toutes les atteintes d'organes ont été proposés initialement par un consensus d'auteurs Japonais en 2011. Ces critères ont été révisés en 2020 ([Cf Tableau 1](#)).

Tableau 5 : Critères « diagnostiques » révisés de la maladie associée aux IgG4 (Umeshara et al. *Mod Rheumatol* 2021)

I) Hypertrophie focale ou diffuse, syndrome tumoral ou lésions nodulaires d'un ou de plusieurs organes caractéristiques (sauf adénopathies isolées)
II) Taux sériques d'IgG4 élevés ($> 135 \text{ mg/dL}$ ou $1,35 \text{ g/L}$)
III) Lésions histologiques avec au moins 2 critères parmi les 3 suivants :
a) infiltration lymphocytaire et plasmocytaire avec fibrose
b) analyse immunohistochimique : ratio plasmocytes IgG4+/IgG+ $> 40\%$ et infiltration plasmocytes IgG4+ $> 10/\text{champ à fort grossissement}$
c) fibrose « storiforme » (« ruisselante ») ou phlébite oblitérante
Diagnostic :
Certain si : I + II + III
Probable si : I + III
Possible si: I + II
Cependant, il est important dans tous les cas de différencier une MAG4 d'une tumeur maligne de l'organe concerné (cancer solide, lymphome), ainsi que des maladies à présentation clinico-radiologique similaire (maladie de Sjögren, cholangite sclérosante primitive, maladie de Castleman, fibrose rétro-péritonéale secondaire, GPA, GEPA) par une analyse histopathologique complémentaire dédiée.

Chez les patients chez qui le diagnostic de MAG4 ne peut être retenu selon les critères CDC révisés, des critères diagnostiques spécifiques d'organes peuvent être utilisés. Des comités d'experts nationaux ou internationaux ont ainsi proposé des critères diagnostiques spécifiques d'organes. Ces critères ont été publiés pour certains types d'atteinte d'organe comme l'atteinte pancréatique (Shimosegawa T et al, *Pancreas* 2011), rénale (Kawano M et al, *Clin Exp Nephrol* 2011), des glandes lacrymales et salivaires (Kanda M et al, *Mod Rheumatol* 2024), des voies biliaires (Nakazawa et al, *Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021), des orbites (Goto H et al, *Jpn J Ophthalmol* 2015), du rétropéritoine (Mizushima I et al, *Ann vasc* 2019), de l'hypophyse (Leporati P et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2011) ou encore pulmonaire (Matsui S et al, *Respir Investig.* 2016). Ces critères peuvent être utiles, mais n'ont pour certains jamais été validés dans des cohortes indépendantes.

Des critères de classification de l'*American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) ont été proposés en 2019 ([Cf Tableau 2](#)). Ces critères de classification peuvent être appliqués chez des patients présentant un critère d'entrée :

- 1) soit devant la présence d'au moins une atteinte d'organe clinique ou radiologique caractéristique, qui correspond à une infiltration ou à une masse pseudotumorale au sein

- du ou des organes concernés ;
- 2) soit devant la documentation histologique d'une infiltration lympho-plasmocytaire d'étiologie incertaine dans l'un de ces organes.

En l'absence de critères d'exclusion ([Cf Tableau 2](#)), il est appliqué un score pondéré selon les types d'atteintes d'organes, le taux d'IgG4 sériques et les anomalies histologiques objectivées ([Cf Tableau 2 et 3](#)).

Un score supérieur ou égal à 20 a été retenu pour classer un patient comme ayant une MAG4, avec une spécificité de 97,8 % à 99,2 % et une sensibilité de 82 % à 85,5 %.

On rappelle que les critères de classification servent à « classer » les patients pour les études cliniques ou les essais thérapeutiques, avec l'objectif d'une haute spécificité, afin de ne pas inclure des patients atteints d'autres pathologies. Ils ne constituent cependant pas des critères « diagnostiques » à l'échelle individuelle. Dans certains cas, en l'absence d'autre diagnostic différentiel, le diagnostic de MAG4 peut donc être retenu même si celui-ci ne remplit pas un score suffisant.

En pratique clinique, il est indispensable d'avoir une confrontation multidisciplinaire notamment entre cliniciens, radiologues et anatomopathologistes pour éliminer les diagnostics différentiels qui sont nombreux (*Khosroshahi A et al, Arthritis Rheumatol 2015*). Cette démarche est indispensable devant la présentation pseudo-tumorale de la maladie.

Tableau 6 : Critères de classification ACR/EULAR de la maladie associée aux IgG4 (d'après Wallace ZS et al, *Arthritis Rheumatol*. 2020) ([Cf Annexe 4](#))

Tableau 7 : Scores attribués en immunohistochimie selon les critères ACR/EULAR de la maladie associée aux IgG4 (d'après Wallace ZS et al, *Arthritis Rheumatol*. 2020).

Ratio IgG4 ⁺ /IgG ⁺ (ou CD138 ⁺)	Nombre de plasmocytes IgG4 ⁺ / champ à fort grossissement				
		0 à 9	Non déterminé	10 à 50	≥ 51
0 à 40 %	0	7	7	7	7
Non déterminé	0	7	7	7	7
41 à 70 %	7	7	14	14	
≥ 70 %	7	7	14	14	16

Une figure de synthèse ([Cf Annexe 2](#)) ainsi qu'un algorithme ([Cf Annexe 3](#)) concernant la démarche diagnostique sont proposés en Annexes.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1. Objectifs

Les principaux objectifs de la prise en charge thérapeutique de la MAG4 sont :

- Faire régresser les symptômes liés à la maladie afin d'en diminuer l'impact sur la qualité de vie des patients

ET

- Réduire le risque de séquelles irréversibles liées à l'évolution fibrosante des lésions d'organe et susceptibles de mettre en jeu le pronostic fonctionnel voire vital. Certaines atteintes d'organe asymptomatiques peuvent nécessiter une prise en charge thérapeutique active du fait de leur risque évolutif (atteinte rénale et risque d'insuffisance rénale chronique, atteinte aortique et risque d'évolution anévrismale et/ou de dissection par exemple)

ET

- Limiter les effets indésirables et risques liés aux traitements

La prise en charge va donc comporter plusieurs objectifs en fonction du temps :

- Améliorer les symptômes en rapport avec la présentation souvent pseudo-tumorale de la maladie
- Assurer une récupération fonctionnelle voire une préservation du pronostic vital en cas d'atteinte sévère et urgente du fait de sa localisation (voir 4.6.1)
- Améliorer et freiner la progression des insuffisances d'organe, des atteintes avec mise en jeu du pronostic fonctionnel
- Limiter les séquelles de la maladie
- Prévenir les rechutes de la maladie
- Limiter les effets indésirables liés aux traitements
- Préserver la qualité de vie des patients

4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge thérapeutique du patient doit être assurée par un médecin ayant l'expérience de cette pathologie et de la ou des atteintes d'organes concernées.

Elle est multidisciplinaire et coordonnée par le ou les spécialistes et les médecins hospitaliers des centres de référence et/ou de compétence impliqués (CERAINOM-IgG4, CRMR PaRaDis, filières FAI²R, MARIH, FIMATHO, RESPIFIL, FILFOIE, ORKID), en lien avec le médecin traitant (Cf Annexe 1).

4.3. Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.3.1. Indications de traitement

D'une manière générale, et en raison du risque d'évolution vers la fibrose et la dysfonction d'organe(s), la mise en route d'un traitement est le plus souvent nécessaire au cours de la MAG4. Une exception peut être représentée par une atteinte isolée, asymptomatique ou peu symptomatique, dans une localisation sans risque de dysfonction d'organe : par exemple atteinte ganglionnaire isolée, ou hypertrophie asymptomatique d'une glande salivaire par exemple.

A l'inverse, certaines atteintes d'organes, même asymptomatiques, doivent être traitées en raison

du risque fonctionnel voire vital que pourrait entraîner le développement de lésions de fibrose : néphrite tubulo-interstitielle (risque d'insuffisance rénale), ou aortite (risque d'évolution anévrismale, de dissection) par exemple.

Certaines atteintes d'organes et complications de celles-ci sont considérées comme des indications « urgentes » de traitement ([Cf 3.6.1](#)).

Il est à noter qu'à l'heure de rédaction de ce PNDS (Novembre 2025), aucun médicament n'a obtenu une AMM pour le traitement de la MAG-4.

En conséquence la participation à un essai clinique doit systématiquement être discutée avec le patient, en lien avec le réseau des Centres de Référence / Compétence CERAINOM-MAG4 (www.clinicaltrials.gov, ou bien portail Orphanet).

4.3.2. Traitement d'induction de la rémission / de 1^{ère} ligne

La mise en route du traitement d'induction s'envisage au diagnostic de la maladie (en dehors des quelques rares situations justifiant d'une abstention thérapeutique précisées en 4.3.1), ou lors d'une rechute de la maladie ([Cf Stratégie thérapeutique](#) et [Algorithme](#)).

4.3.2.1. Corticothérapie systémique

La corticothérapie générale représente le **traitement de 1^{ère} ligne** au cours de la MAG4, avec un taux de réponse supérieur à 90% dans les études rétrospectives et prospectives (Masaki *et al*, *Mod Rheumatol* 2017) disponibles dans cette indication.

L'absence de réponse à la corticothérapie (hormis les lésions séquellaires fibrotiques) et *a fortiori* la progression d'une ou de plusieurs lésions pseudo-tumorales sous corticoïdes constitue un critère d'exclusion des critères de classification de l'ACR/EULAR et **doit faire remettre en cause le diagnostic de MAG4** (une biopsie devra être réalisée si non effectuée initialement, ou répétée afin d'éliminer un diagnostic différentiel, en particulier infectieux ou tumoral).

La corticothérapie est habituellement débutée par **voie orale** (prednisone), à une **dose initiale usuelle qui se situe entre 0,4 et 0,6 mg/kg/j** (en pratique entre 30 et 40 mg/j le plus souvent, selon le poids du patient). L'utilisation de doses plus élevées de corticoïdes (0,8-1 mg/kg/j) n'a pas démontré de supériorité en termes de réponse/d'obtention de la rémission (Wu Q *et al*, *Int J Rheum Dis* 2017). De même l'utilisation de bolus de méthylprednisolone à fortes doses doit se limiter aux rares situations d'urgence avec menace du pronostic fonctionnel à court terme.

Après un **traitement à pleine dose pendant 3 à 4 semaines**, une **décroissance progressive est généralement réalisée sur une période de 3 mois**. Il n'y a pas de schéma consensuel de décroissance de la corticothérapie, mais une décroissance de 5 mg toutes les 2 semaines, jusqu'à une dose ≤ 5 mg/j a été proposée. Ce schéma de traitement d'induction comme de décroissance doit être personnalisé en fonction des caractéristiques liées au type d'atteinte(s) d'organe(s) et à leur retentissement, ainsi qu'au risque de mauvaise tolérance de la corticothérapie.

Dans la majorité des cas, cette corticothérapie générale sera utilisée en monothérapie en 1^{ère} intention. Cependant, chez certains patients à haut risque de rechute et/ou chez qui les risques de la corticothérapie sont élevés, l'association d'emblée, en 1^{ère} ligne, à un autre traitement immunosupresseur peut être envisagé.

La présence de facteurs de risque de rechute (une atteinte systémique, avec un risque d'autant

plus important que le nombre d'atteintes d'organes est important ; une atteinte des voies biliaires / cholangite associée aux IgG4 (en particulier en cas d'atteinte proximale / de la voie biliaire principale) ; des taux d'IgG4 sériques élevés (sans qu'un seuil consensuel ne puisse être formellement donné, le risque de rechute étant probablement proportionnel à l'importance de l'élévation des IgG4 sériques) ; des dosages d'IgE totales élevés ; une éosinophilie), la sévérité de l'atteinte initiale et le risque de séquelles, le terrain et les risques liés à une corticothérapie prolongée sont à prendre en compte individuellement pour discuter d'un traitement immunosupresseur proposé en première ligne.

4.3.2.2. Rituximab et autres thérapeutiques anti-B

L'utilisation du **rituximab** (anticorps monoclonal anti-CD20) **par voie intra-veineuse (1 gramme par perfusion, J1-J15 chez l'adulte)** pour l'obtention d'une rémission a été évaluée dans un essai prospectif ouvert chez 30 patients (Carruthers M et al, ARD 2015), dont 87 % ne recevaient pas de corticoïdes associés (en dehors de la prémédication par méthylprednisolone 100 mg avant chaque perfusion).

Une réponse clinique fut obtenue chez plus de 90 % d'entre eux, et 77 % remplissaient le critère de jugement principal représenté par une baisse de l'IgG4-RD Responder Index de 2 points ou plus, et de l'absence de rechute à 6 mois en l'absence de toute corticothérapie entre 2 et 6 mois. Ce taux de réponse clinique > 90 % a été confirmé dans différentes études de manière rétrospective (Ebbo et al, PLoS One 2017, Wallace ZS et al, Rheumatology 2016) ou prospective, y compris avec un biosimilaire du rituximab (Della-Torre E et al, Eur J Intern Med 2021).

L'utilisation du rituximab (utilisation hors AMM) en induction de la rémission peut donc constituer une alternative à la corticothérapie chez les patients avec contre-indication ou à haut risque de mauvaise tolérance de celle-ci.

Il peut également être utilisé **en association avec une corticothérapie d'induction** de la rémission, **avec un schéma de décroissance des corticoïdes plus rapide** que celui habituellement utilisé en cas de corticothérapie seule.

Il a été suggéré dans une étude rétrospective portant sur 101 patients atteints de néphropathie tubulo-interstitielle à IgG4 que l'utilisation précoce/en 1^{ère} ligne d'un schéma thérapeutique incluant du rituximab était associée à une diminution du risque de rechute au cours du suivi (Chaba A et al, CJASN 2023).

L'**obinutuzumab** (autre anticorps monoclonal anti-CD20) a également été utilisé avec succès dans de petites séries de patients, en particulier en cas d'intolérance au rituximab.

L'**inebilizumab**, un anticorps monoclonal anti-CD19, a fait l'objet d'une étude de phase 3 contrôlée randomisée en double aveugle contre placebo, chez des patients avec une MAG4 active au diagnostic ou en rechute, traités également par une corticothérapie d'induction avec schéma de décroissance rapide sur 8 semaines (Stone JH et al, NEJM 2024). La réalisation de 3 perfusions (300 mg J1, J15 et M6) permettait de réduire le risque de rechute pendant les 52 semaines de l'étude de 87 % (10 % de rechutes dans le groupe inebilizumab vs 60 % de rechutes dans le groupe placebo) ainsi que la proportion de patients en rémission complète sans corticoïdes. L'inebilizumab a été approuvé par la FDA et l'EMA dans l'indication du traitement de la MAG4 active.

D'autres thérapeutiques ciblant les lymphocytes B (obexelimab, anticorps bispécifique anti-CD19 et anti-FcgrIIb ; rilzabrutinib, inhibiteur de BTK) sont actuellement en cours d'évaluation dans

cette indication.

4.3.2.3. **Immunosuppresseurs conventionnels (« DMARDs »)**

La plupart des données disponibles concernant les immunosuppresseurs conventionnels au cours de la MAG4 sont issues d'études rétrospectives et/ou observationnelles sur de faibles effectifs. Dans une méta-analyse récente (Omar *et al*, *Rheumatology* 2020), il est suggéré que le taux de rémission obtenu par une association corticoïdes + immunosuppresseurs est supérieur à celui obtenu sous corticoïdes seuls ou sous immunosuppresseurs en monothérapie.

Parmi ces traitements, on citera l'utilisation possible :

- du méthotrexate (habituellement utilisé à une dose de 15 à 20 mg/semaine chez l'adulte), volontiers utilisé dans certaines localisations, en particulier fibrose rétro-péritonéale ou pachyméningites par exemple.
- du mycophénolate mofétil (MMF), qui a fait l'objet d'un essai ouvert randomisé contrôlé (MMF 1-1,5 g/jour chez l'adulte + prednisone versus prednisone seule) (Fei Y *et al*, *Rheumatology* 2019), avec un pourcentage de réponse similaire à 1 mois, mais plus élevé dans le groupe MMF à partir de 3 mois.
- l'azathioprine (2-3 mg/kg/j) a longtemps été utilisé dans le cadre de la prévention des rechutes dans les « pancréatites auto-immunes », avant que ne soient individualisées les pancréatites de type 1 en lien avec la MAG4, des pancréatites de type 2. Il existe de nombreuses données rétrospectives dont certaines n'ont pas montré la supériorité de l'ajout d'azathioprine à une corticothérapie seule (Hart P *et al*, *Gut* 2013). Un sur-risque de pathologies lymphoprolifératives (OR : 5,28 (2,01-13,9)) a été rapporté au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, en particulier chez les hommes de plus de 65 ans (Beaugerie L *et al*. *Lancet* 2009). Ces éléments sont soulignés dans les recommandations UEGJ 2020 qui privilégient l'utilisation du rituximab.
- le leflunomide (20 mg/jour) a également fait l'objet d'un essai ouvert contrôlé randomisé en Chine, avec l'obtention d'une réponse complète plus rapide dans le groupe LEF + corticoïdes que dans le groupe corticoïdes seuls (Wang Y *et al*, *Semin Arthritis Rheum* 2020). Ce traitement reste cependant peu utilisé dans cette indication en France.

Par ailleurs :

- Le cyclophosphamide, qui a fait l'objet d'un essai contrôlé en Chine (Fei Y *et al*, *Sci Rep* 2017). Sa balance bénéfice/risque ne paraît pas en faveur de son utilisation en 1^{ère} intention au cours de la MAG4. Il peut être discuté dans d'exceptionnelles situations particulièrement sévères ou réfractaires aux autres traitements (avis/RCP du centre de référence / centre de compétence recommandé).

4.3.2.4. **Autres mesures spécifiques de certaines atteintes d'organes**

La prise en charge sera toujours globale et multidisciplinaire, en collaboration avec les différents spécialistes d'organes concernés par la/les atteintes d'organes :

- **Dérivation des urines (sondes JJ)** en cas d'obstruction/d'hydronéphrose associée à une fibrose rétro-péritonéale.
- **Il n'est pas recommandé de mettre en place d'une prothèse biliaire** en cas de cholangite associée et même en cas d'ictère. En cas de cholangite diffuse, la pose de prothèses par CPRE serait inefficace et source d'angiocholite. En cas d'atteinte proximale, la corticothérapie permet de lever l'obstacle en moins de 15 jours. La pose d'une

prothèse reste exceptionnelle en cas d'angiocholite avérée et de cholangite distale dans l'attente de l'efficacité des corticoïdes.

- **Prise en charge des dysfonctions d'organes** éventuelles : traitement anti-diabétique, si besoin par insulinothérapie, en cas d'**insuffisance pancréatique endocrine / diabète** ; ophérapie substitutive par enzymes pancréatiques en cas d'**insuffisance pancréatique exocrine** ; suivi néphrologique spécialisé en cas d'**insuffisance rénale chronique**.
- Du fait de la prévalence élevée de **manifestations stigmates d'inflammation de type 2** (ex : dermatite atopique, asthme, polypose nasosinusienne) l'utilisation de biothérapies ciblant cet axe a également été proposée de manière ponctuelle.

4.3.3. Traitement d'entretien de la rémission

Les **rechutes** sont fréquentes au cours de la MAG4, survenant selon les séries chez **40 à 60 %** des patients dans les **2 à 3 ans de suivi** suivant la prise en charge initiale.

Les différents facteurs associés à un risque de rechute ont été évoqués plus haut ([Cf 3.7](#)).

L'utilisation d'un traitement d'entretien (au-delà de 3 mois de l'introduction du traitement d'induction) n'est pas systématique, mais différentes stratégies ont été proposées pour tenter de diminuer ce risque de rechute, et donc de diminuer l'utilisation de nouveaux traitements d'induction de la rémission (cures répétées de corticoïdes) ainsi que le risque de survenue de séquelles à chacune de ces rechutes.

4.3.3.1. Corticothérapie

Le maintien d'une faible dose de corticoïdes au long cours constitue une **1^{ère} stratégie de prévention des rechutes** au cours de la MAG4. La posologie de celle-ci n'est pas consensuelle, mais une dose de **5 mg/jour ou moins** paraît un objectif raisonnable (Strehl C et al, Ann Rheum Dis 2016).

La durée de celle-ci n'est pas non plus consensuelle, mais le maintien d'une corticothérapie à faible dose pendant 3 ans a montré sa supériorité en termes de suivi sans rechute par rapport à l'arrêt de celle-ci à 6 mois dans un essai contrôlé randomisé (Masamune A et al, Gut 2017).

Au-delà de 3 ans, le bénéfice du maintien de la corticothérapie n'est pas connu.

4.3.3.2. Rituximab

Une proportion significative de rechutes est observée au décours d'un traitement d'induction de la rémission par rituximab (près d'1 patient sur 4 dans la **1^{ère} année de suivi** dans un essai prospectif (Carruthers et al, ARD 2015), autour de 40 % des patients dans les 2 ans suivant le traitement initial dans différentes cohortes (Ebbo et al, PLoS One 2017 ; Wallace ZS et al, Rheumatology 2016). L'obtention d'une déplétion complète des lymphocytes B CD19⁺ à 6 mois du traitement par rituximab semble associée à un taux de rechute à 2 ans moins important (17 %) que chez les patients n'obtenant pas une déplétion complète B à 6 mois (60 % de rechute à 2 ans) (Lanzillotta M et al, Rheumatology 2024).

La réalisation d'un traitement d'entretien par rituximab (perfusions d'entretien « systématiques », sans attendre la survenue d'une rechute) a montré sa supériorité en termes de survie sans rechute par rapport à un traitement d'induction seul par rituximab dans plusieurs études rétrospectives (Ebbo et al, PLoS One 2017, Majumder et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2018) et dans une étude prospective (Campochiaro et al, Eur J Intern Med 2020).

Les schémas d'entretien utilisés dans ces différentes études étaient cependant hétérogènes, et il n'existe à ce jour pas de consensus concernant la dose unitaire de ces perfusions d'entretien (de 500 mg à 1000 mg), l'intervalle entre les perfusions (tous les 6 mois le plus souvent, mais éventuellement plus espacé avec surveillance de la reconstitution lymphocytaire B CD19⁺ ou CD20⁺), ni la durée de ce traitement d'entretien (en général 18 mois à 3 ans).

Dans une méta-analyse (Omar D et al, *Rheumatology* 2020), cette stratégie de traitement d'entretien par rituximab était associée à une réduction plus importante du risque de rechute par rapport à l'utilisation d'une association corticoïdes + immunosupresseur, ou d'un traitement par monothérapie (corticoïdes seuls, immunosupresseur seul, ou rituximab d'induction seul).

En termes de tolérance, une potentielle augmentation du **risque infectieux** par rapport aux patients traités uniquement par rituximab d'induction était cependant décrite dans une étude rétrospective menée chez des patients avec atteinte pancréato-biliaire de MAG4 (Majumder et al, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018). Ce possible sur-risque infectieux n'a pas été retrouvé dans la méta-analyse sus-citée comparativement aux autres stratégies thérapeutiques (corticoïdes + immunosupresseur, corticoïdes seuls, immunosupresseur seul, ou traitement par rituximab d'induction seul) (Omar D et al, *Rheumatology* 2020).

4.3.3.3. **Immunosuppresseurs conventionnels**

L'utilisation d'un immunosupresseur « conventionnel », **seul ou en association à une corticothérapie à faible dose**, constitue une autre stratégie de prévention des rechutes et d'épargne cortisonique.

Dans une méta-analyse récente (Omar et al, *Rheumatology* 2020), l'utilisation de l'association d'un immunosupresseur et d'une corticothérapie en traitement d'entretien était associée à un taux de rémission plus élevé que l'utilisation d'une corticothérapie seule ou qu'un immunosupresseur en monothérapie (ou qu'un traitement d'induction par rituximab seul sans perfusions d'entretien). Cette stratégie thérapeutique peut reposer sur l'utilisation du **mycophénolate mofetil** (diminution du taux de rechute à 3, 6 et 12 mois (Yunyun F et al, *Rheumatology* 2019)), ou encore du **methotrexate** (Della Torre et al, *Rheumatology* 2015). L'azathioprine, longtemps utilisé en particulier en cas d'atteinte pancréato-biliaire, n'est actuellement plus recommandé dans les recommandations gastro-entérologiques européennes du fait du sur-risque d'hémopathies lymphoïdes sous ce traitement, en particulier chez l'homme de plus de 50 ans (Löhr JM et al, *United European Gastroenterol J.* 2020). Aucune étude comparative entre ces traitements d'épargne/d'entretien de prévention des rechutes n'est disponible.

Dans un essai contrôlé randomisé mené chez des patients avec une maladie stable/contrôlée après 12 mois d'une association corticothérapie + immunosupresseurs, puis randomisés en 3 bras (arrêt de tout traitement ou arrêt des corticoïdes et poursuite de l'immunosupresseur seul ou poursuite de l'association corticoïdes + immunosupresseur), 52 % des patients rechutaient dans les 18 mois de suivi dans le bras « arrêt » versus seulement 14 % et 12 % dans les groupes avec maintien de l'immunosupresseur seul ou de l'association corticoïdes + immunosupresseur, respectivement (WInS IgG4-RD Study, Peng L et al, *ARD* 2024).

La poursuite de l'immunosupresseur pendant au moins 30 mois paraît donc supérieure à l'arrêt de celui-ci à un an de traitement. Cette durée est à discuter au cas par cas.

4.3.4. **Stratégie thérapeutique**

En pratique, l'introduction d'un traitement sera basée sur le caractère symptomatique et le risque de dysfonction d'organe(s) selon le ou les organes atteints.

Le **traitement de 1^{ère} intention** repose sur une corticothérapie d'attaque à la dose de 0,4 à 0,6 mg/kg/jour (30 à 40 mg/jour le plus souvent), suivie d'une décroissance progressive sur 3 mois. L'absence de réponse (voire une progression) sous corticoïdes doit systématiquement faire reconsidérer le diagnostic (avec nouvelle documentation histologique si possible).

Chez les patients à haut risque de rechute ou chez qui une mauvaise tolérance de la corticothérapie est attendue, l'association d'emblée à un traitement immunsupresseur peut être envisagée.

Dans de rares cas de « contre-indication » aux corticoïdes (psychiatrique, diabète très déséquilibré...) et en l'absence d'urgence, le traitement par rituximab peut être utilisé seul / sans corticothérapie associée (en dehors de la prémedication habituelle).

Chez les patients à risque de rechute avec bonne tolérance des corticoïdes, le maintien au long cours d'une faible dose de corticoïdes ≤ 5 mg/jour en traitement d'entretien peut constituer une alternative.

Chez les patients présentant une rechute après une corticothérapie initiale ou cortico-dépendants, l'introduction d'un traitement immunsupresseur en 2^{ème} ligne est recommandée.

Malgré l'absence d'essai thérapeutique comparant entre eux les différents traitements immunsupresseurs de maintien de la rémission, les données disponibles suggèrent que le traitement par anti-CD20 (rituximab) peut être privilégié ([Cf paragraphe 4.3.3](#)).

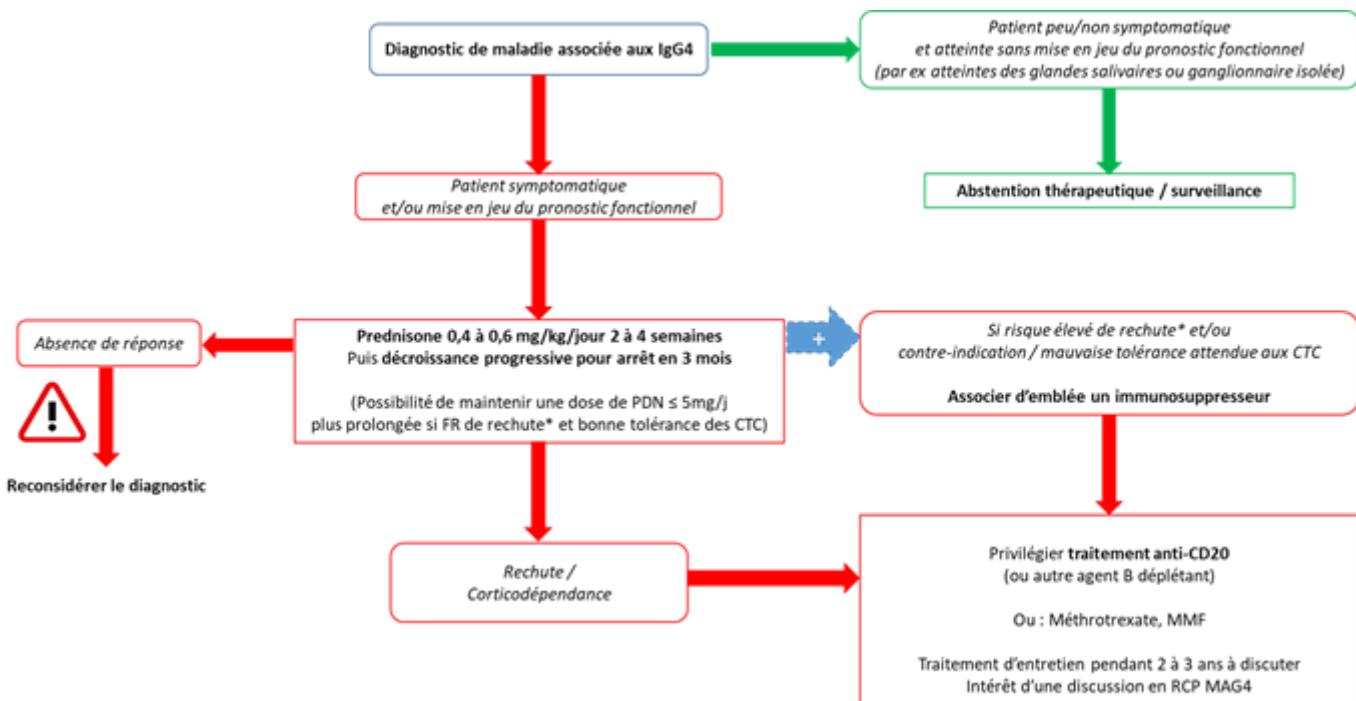
Après un traitement d'induction (1 g J1-J15), la poursuite par un traitement d'entretien (par exemple 500 à 1000 mg/6 mois (ou à la réapparition de lymphocytes B CD19⁺) pendant 2 à 3 ans) sera discutée au cas par cas en fonction des facteurs de risque de rechutes ([Cf paragraphe 3.7](#)), de la survenue de rechutes antérieures, de la sévérité de la/des atteinte(s) initiale(s), du niveau de dysfonction d'organe et de l'aspect histologique initial (rapport infiltrat inflammatoire/fibrose) ou encore de l'obtention d'une déplétion lymphocytaire B complète à 6 mois (*Lanzillotta M et al, Rheumatology 2025*). Elle sera validée au mieux lors d'une [RCP dédiée](#) du centre de référence ou de l'avis d'un spécialiste de l'organe concerné d'un des centres de compétence ou de référence en cas de situation urgente / spécifique.

La poursuite du traitement d'entretien, sa fréquence et sa durée seront régulièrement réévaluées en fonction de la tolérance (en particulier infectieuse, taux d'IgG...) du traitement.

Si une corticothérapie est le plus souvent initialement associée au traitement immunsupresseur, l'objectif doit rester le sevrage complet de celle-ci (ou la dose minimale efficace si corticodépendance malgré le traitement immunsupresseur).

Une proposition d'algorithme thérapeutique est présentée en **Figure 6**.

Figure 6 : Proposition d'algorithme thérapeutique au cours de la MAG4.



PDN = prednisone ; FR = facteur de risque ; CTC = corticoïdes ; MMF = mycophénolate mofétil ; RCP = réunion de concertation pluridisciplinaire ; MAG4 = maladie associée aux IgG4.

* Les facteurs de risque associés aux rechutes sont :

- une atteinte systémique, avec un risque d'autant plus important que le nombre d'atteintes d'organes est important ;
- une atteinte des voies biliaires / cholangite associée aux IgG4 (en particulier en cas d'atteinte proximale / de la voie biliaire principale) ;
- des taux d'IgG4 sériques élevés (sans qu'un seuil consensuel ne puisse être formellement donné, le risque de rechute étant probablement proportionnel à l'importance de l'élévation des IgG4 sériques) ;
- des dosages d'IgE totales élevés ;
- une éosinophilie.

Plus qu'un seul de ces facteurs pris isolément, c'est surtout l'association de ces facteurs de risque entre eux qui permettra d'évaluer le risque de rechute à l'échelle individuelle.

4.3.5. Autres mesures générales associées

Dans le contexte de corticothérapie voire de traitement immunosupresseur associé, une prévention des complications infectieuses par vaccination est recommandée : mise à jour des rappels vaccinaux selon le calendrier vaccinal en vigueur, vaccination anti-pneumococcique (Prevenar 20), vaccination contre le zona (Shingrix) et vaccination anti-SARSCov2 selon les recommandations en vigueur.

Chez les patients traités par corticoïdes et rituximab, une prophylaxie anti-pneumocystose par triméthoprime/sulfaméthoxazole (Bactrim) peut être discutée au cas par cas.

Chez les patients sous corticoïdes au long cours, le dépistage et la prise en charge des complications métabolique et de l'ostéoporose cortico-induite doit être réalisée.

4.4. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) est un soin de la prise en charge d'une maladie chronique. L'ETP est un élément-clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche,

qui se doit d'être pluridisciplinaire, a été définie par l'OMS : « L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient ; elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. » « La démarche éducative est participative et centrée sur la personne et non sur la simple transmission de savoirs ou de compétences. » « Il s'agit d'une relation de partenariat entre le patient, son entourage et l'équipe soignante qui a pour objectif d'aider la personne malade à prendre soin d'elle-même. »

Ainsi, l'ETP donne aux patients l'opportunité de s'inscrire au centre d'un parcours de santé individualisé et maîtrisé entre une norme thérapeutique proposée par l'équipe soignante et celle du patient issu de ses représentations et de ses projets.

Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leurs projets d'éducation thérapeutique. Les centres de référence et de compétence ainsi que les filières de santé maladies rares ont en particulier des missions d'information. Les associations de patients et des sites internet peuvent apporter des informations utiles.

Actuellement, il n'y a pas de programme d'éducation thérapeutique du patient dédié à la MAG4 validé ou déclaré à une ARS. Cependant, les patients atteints de MAG4 peuvent être inclus dans des programmes destinés aux patients atteints de maladie systémique ou de maladie chronique traitée par corticothérapie et/ou biothérapie.

4.5. Recours aux associations de patients

Une association de patients pour la maladie associée aux IgG4 existe en France : association Française des patients MAG4, AFRIGG4 : association@gmail.com.

Une initiative nord-américaine (IgG4ward : <https://igg4ward.org>) a été créée avec pour mission de répondre aux besoins spécifiques des patients atteints de MAG4, en créant une communauté de patients en ligne ; de fournir des informations fiables sur la maladie ; et de proposer des ressources aux patients, aux soignants et aux professionnels de santé.

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par le centre de référence, le centre de compétence, la filière, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

Les associations de malades sont utiles pour aider le patient à ne pas s'isoler en proposant une écoute et un soutien moral. Elles permettent de créer des liens entre les patients qui peuvent échanger leurs expériences. Elles peuvent améliorer le parcours de santé du patient : informations sur la pathologie, accès au réseau de soins (centre de compétence, centres de référence, filière de santé maladies rares) et aux services sociaux.

5. Suivi

5.1. Objectifs

- Evaluer la réponse au(x) traitement(s) et l'absence de manifestations cliniques, biologiques ou radiologiques de la maladie / dépister la survenue d'une rechute de la maladie.
- Evaluer la tolérance du traitement / dépister la survenue de complications du traitement.
- Evaluer la qualité de vie du patient.

5.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Comme pour la prise en charge initiale, le suivi doit être assuré par un médecin ayant l'expérience de cette pathologie et de la (ou des) atteinte(s) d'organe(s) concernée(s).

Elle est multidisciplinaire et coordonnée par les spécialistes et les médecins hospitaliers des centres de référence et/ou de compétence impliqués (CERAINOM-IgG4, CRMR PaRaDis, filières FAI²R, MARIH, FIMATHO, RESPIFIL, FILFOIE, ORKID) en lien avec le médecin traitant.

Différents spécialistes adultes ou pédiatriques sont les principaux acteurs du suivi. Etant donné les différentes atteintes d'organes décrites au cours de la maladie, quasiment toutes les spécialités médicales et chirurgicales peuvent être concernées. Les biologistes et radiologues participent également à l'évaluation de la maladie au cours du suivi.

5.3. Rythme et contenu des consultations

La maladie associée aux IgG4 est habituellement d'évolution lente et progressive sur plusieurs semaines et ne justifie pas de suivi très rapproché (en hospitalisation par exemple), un suivi ambulatoire étant le plus souvent suffisant.

Nous recommandons une réévaluation clinique et biologique à un mois de l'instauration du traitement, puis tous les 3 à 6 mois la première année, puis tous les 6 mois les 2 années suivantes (le risque de rechute étant le plus fréquent les 3 premières années), en l'absence de manifestations cliniques ou d'anomalies biologiques.

Le suivi pourra ensuite être espacé de manière annuelle en l'absence de point d'appel clinique ou biologique.

Toute manifestation clinique dans un des organes caractéristiques de la maladie nécessite la réévaluation du patient.

Le contenu de la première consultation de suivi à 1 mois de l'introduction du traitement permettra :

- de vérifier la régression des signes cliniques initialement présents, organe par organe, et des anomalies biologiques standards associées à la maladie, permettant de confirmer la bonne réponse au traitement ;
- d'évaluer la tolérance au traitement par corticoïdes (sommeil/symptômes neuropsychiques, tension artérielle, prise de poids, glycémies...) et éventuellement par immunosupresseur.

Les consultations suivantes (3, 6, 9 ou 12 mois) permettront :

- de vérifier la disparition des signes cliniques et des anomalies biologiques associés à la maladie pour dépister une rechute ou une éventuelle corticodépendance ;
- d'évaluer la tolérance au traitement.

Une imagerie de réévaluation est préconisée entre 1 et 3 mois après l'instauration du traitement afin d'en évaluer la réponse (cf examens complémentaires).

Les consultations devront également permettre de vérifier la mise à jour des vaccinations.

5.4. Examens complémentaires

5.4.1. Examens biologiques

Les bilans biologiques de suivi doivent être centrés sur les différentes atteintes d'organes (initialement présentes ou susceptibles d'apparaître au cours de l'évolution) et sur les paramètres immunologiques.

Aucun biomarqueur n'est actuellement bien corrélé au risque de rechute.

En général, sous traitement, les anomalies du complément, l'éosinophilie et les taux d'IgG4 sériques se normalisent (ou du moins diminuent concernant le taux d'IgG4 sériques).

Une élévation isolée des IgG4 sériques sans signe d'évolutivité clinique, biologique (évacatrice d'atteinte d'organe, en pratique : bilan hépatique et rénal) ou radiologique n'est pas une indication de reprise ou d'intensification du traitement, mais doit inciter à rapprocher la surveillance, surtout si l'élévation fait suite à une baisse / une normalisation initiale sous traitement.

On peut proposer un suivi biologique systématique avant chaque consultation (cf paragraphe précédent *rythme des consultations*) qui comportera :

- Numération Formule Sanguine (NFS) ;
- Ionogramme sanguin, créatininémie, ECBU, protéinurie/créatininurie sur échantillon ;
- Bilan hépatique ;
- CRP ;
- Dosage des IgG4 sériques.

Le bilan comportera également :

- C3/C4 en cas de consommation du complément au diagnostic (normalisation sous traitement) ;
- Un typage lymphocytaire à 6 mois et à 1 an (ou avant chaque perfusion en cas de traitement d'entretien) pour évaluation de la reconstitution lymphocytaire B en cas de traitement par anti-CD20 ou anti-CD19 ;
- Un dosage pondéral des immunoglobulines en cas de traitement immunosupresseur, en particulier par rituximab ou autre agent déplétant B (anti-CD20 ou anti-CD19), par exemple annuel, pour dépister une éventuelle baisse des immunoglobulines sous traitement dans le cadre de l'évaluation globale du risque infectieux ;
- Une surveillance de la glycémie à jeun, de l'HbA1c et du bilan lipidique (EAL) en cas d'atteinte pancréatique ou de corticothérapie chez l'adulte, quelle que soit l'atteinte d'organe.

Le bilan à un mois ne nécessite pas une réévaluation systématique des marqueurs biologiques

Novembre 2025

immunologiques (IgG4 sériques, C3/C4) dont la normalisation est habituellement plus tardive.

5.4.2. Examens d'imagerie

Une imagerie de réévaluation doit être réalisée, de préférence entre 1 et 3 mois après l'initiation du traitement, afin d'évaluer la réponse au traitement (diminution ou disparition des lésions pseudo-tumorales initialement présentes). En cas d'atteinte pancréatique pseudo-tumorale, le contrôle d'imagerie par IRM ou TDM sera fait plus précocement à 3 ou 4 semaines pour ne pas omettre une authentique néoplasie.

Les modalités d'imageries de réévaluation (échographie, TDM, IRM) seront adaptées à la/les atteintes d'organes initiales (*cf paragraphes évaluation initiale de la maladie*), et si possible identiques à celles utilisées lors de l'évaluation initiale, afin d'être comparatives.

En cas de persistance des lésions/stabilité de l'imagerie, il faut toujours se poser la question d'un diagnostic différentiel, notamment tumoral. Au niveau pancréatique, l'absence de disparition de la pseudo-tumeur doit conduire à de nouvelles explorations en urgence : TDM, IRM et nouvelle biopsie.

En cas de persistance de lésions à 6 mois, une imagerie par TEP-TDM au ¹⁸FDG peut être utile pour différencier des lésions séquellaires de fibrose (non hypermétaboliques) de lésions actives (hypermétaboliques) qui inciteraient à reconsidérer le diagnostic ou à implémenter le traitement.

Les rechutes sous traitement immunosupresseur d'entretien par anti-CD20 sont rares et une réévaluation systématique de l'imagerie sous traitement n'est pas indispensable, si la clinique et la biologie ne montrent pas d'anomalies.

En l'absence de traitement d'entretien, nous suggérons une réévaluation par imagerie ciblée sur les atteintes d'organes initiales et/ou corps entier (scanner thoraco-abdomino-pelvien) annuelle les 3 premières années de suivi (au cours desquelles le risque de rechute est le plus élevé), puis en cas de point d'appel clinique ou biologique.

Plusieurs études se sont intéressées au risque de cancer au cours de la MAG4, avec des résultats discordants. Cependant plusieurs d'entre elles suggèrent un sur-risque de cancers chez ces patients, que ce soit au niveau d'organes atteints par la maladie (pancréas, voies biliaires), ou plus souvent d'autres organes (autres tumeurs solides, lymphomes), en particulier autour du diagnostic ou dans les premières années suivant celui-ci. Dans ce contexte, le suivi des recommandations de dépistage en population générale devra être rigoureusement appliqué, en complément de la surveillance annuelle par imagerie ciblée et corps entier proposée les 3 premières années du suivi (puis en cas de point d'appel clinique bien sûr).

► Imagerie par TEP-TDM au ¹⁸FDG

Nous ne recommandons pas de la réaliser de façon systématique au cours du suivi.

Elle est très utile au diagnostic ([Cf paragraphe 3.6.2](#)) et peut être également utile dans le suivi surtout lors de la persistance de lésions en imagerie conventionnelle, car elle permet de différencier des lésions séquellaires de fibrose (non hypermétaboliques) de lésions actives (hypermétaboliques).

Elle sera également utile au cours du suivi pour confirmer dans certains cas une rechute (point d'appel clinique et/ou biologique ou en imagerie conventionnelle) et à cette occasion pour faire

un bilan des autres atteintes éventuelles associées, les rechutes pouvant également survenir dans d'autres localisations que les localisations initiales.

6. Transition

La transition des patients de la pédiatrie vers la médecine adulte a fait l'objet de recommandations récentes dans le champ des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares. Des outils tels qu'une « check-list » de transition ont également été décrits par un groupe d'experts européens, abordant les thèmes suivants : la pathologie, les complications, les traitements ainsi que la sexualité, la fertilité, la grossesse ou la consommation d'alcool et de tabac, conduites à risque.

L'enjeu de la transition est l'accompagnement des adolescents atteints de maladie chronique, dans leurs besoins médicaux, psycho-sociaux et éducatifs auprès d'équipes adaptées et expertes.

La transition doit être anticipée et débute à partir de l'âge de 12-14 ans : phase de préparation, se poursuit vers l'âge de 16-18 ans dans la phase de transfert et se termine par la phase d'engagement chez l'adulte jeune. Un protocole de transition doit être écrit, et un binôme médical et paramédical identifié (pédiatre/médecin et infirmière) est indispensable. Les objectifs de la transition visent à connaître la pathologie inflammatoire, ses complications ainsi que ses traitements, permettant l'obtention de compétences propres à l'adolescent. C'est ainsi que l'adolescent s'autonomise progressivement, devenant acteur de sa santé. L'ETP peut apporter une aide à la mise en place de la transition.

L'enjeu de la transition est d'éviter une rupture dans la prise en charge médicale, conduisant à une rupture de suivi. Le risque de maladie mal ou non contrôlée, de complications de la maladie inflammatoire est réel à cette période charnière de la vie des adolescents atteints de maladie chronique à début pédiatrique. La préparation progressive de l'adolescent en transition, le moment choisi pour le transfert (pathologie stable), la disponibilité et la coordination des équipes sont gages d'une transition réussie.

La transition et le suivi à l'âge adulte doivent s'organiser en amont avec l'ensemble des équipes multidisciplinaires en concertation pour une continuité de prise en charge.

7. Grossesse

Il n'y a a priori habituellement pas d'interaction particulière de la grossesse sur la MAG4 ni de la MAG4 sur la grossesse, mais les données disponibles sont extrêmement limitées.

La grossesse doit être planifiée et anticipée, notamment pour éviter les traitements contre-indiqués lors de la grossesse et anticiper les vaccinations à réaliser au préalable.

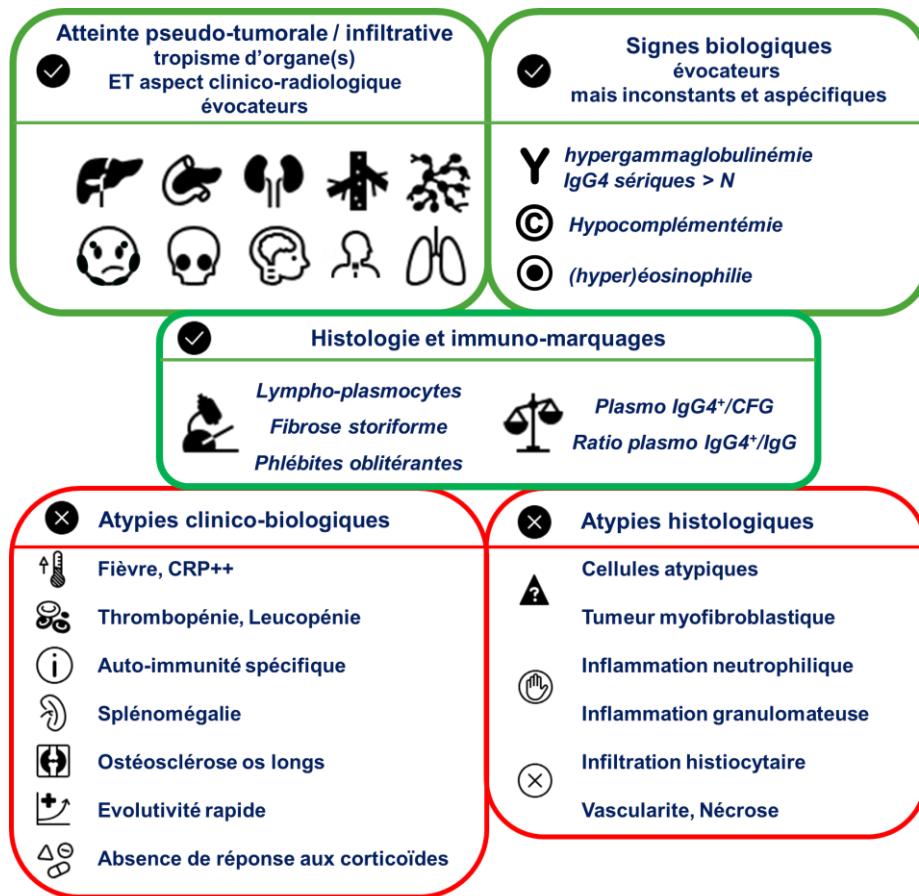
Une attention particulière doit donc être portée quant au risque tératogène et condition d'emploi des immunosuppresseurs/immunomodulateurs pouvant être requis dans le traitement de la maladie.

Annexe 1 - Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI²R pour les maladies auto-immunes systémiques et auto-inflammatoires rares

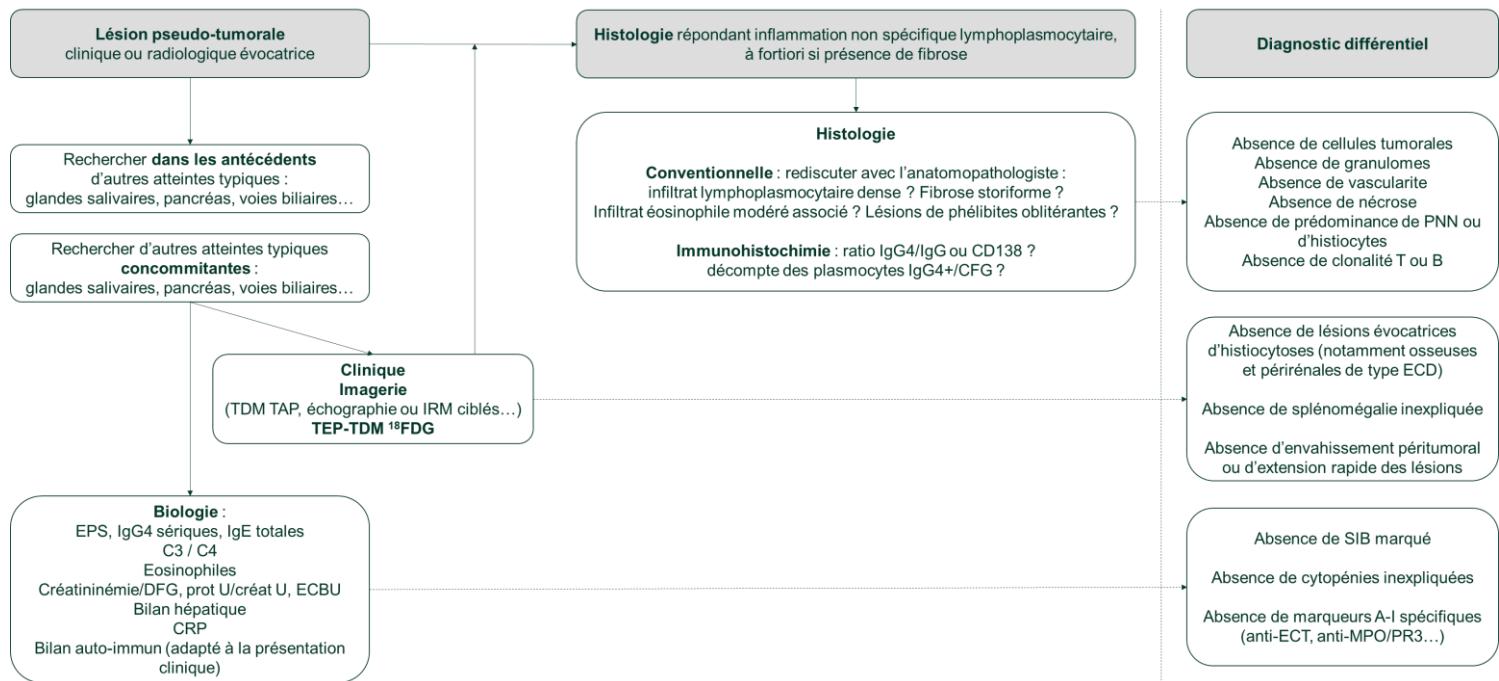
<https://www.fai2r.org/les-centres-fai2r/>

Annexe 2 – Figure synthétique de démarche diagnostique

3 « piliers » clinico-radiologique, biologique et histologique et principaux « drapeaux rouges »



Annexe 3 – Arbre décisionnel de démarche diagnostique



TDM : tomodensitométrie ; TAP : thoraco-abdominopelvien ; TEP-TDM 18FDG : tomographie par émission de positons au 18 fluoro-desoxyglucose ; EPS : électrophorèse des protéines sériques ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; prot U : protéinurie ; créat U : créatininurie ; ECBU : examen cyto-bactériologique des urines (à la recherche d'une leucocyturie ou d'une hématurie) ; CRP : protéine C réactive ; CFG : champ à fort grossissement ; ECD : maladie d'Erdheim Chester ; SIB : syndrome inflammatoire biologique ; A-I : auto-immuns ; ECT : extraits de cellules thymiques ; MPO : myéloperoxydase ; PR3 : protéinase 3.

Annexe 4 – Critères de classification ACR/EULAR de la maladie associée aux IgG4 (d'après Wallace ZS et al, *Arthritis Rheumatol.* 2020)

Etape 1. Critère d'entrée	
Atteinte d'organe clinique ou radiologique typique*, avec infiltration ou masse pseudo-tumorale OU Documentation histologique d'une infiltration lympho-plasmocytaire d'étiologie incertaine dans l'un de ces organes	Si présent => Etape 2
Etape 2. Critères d'exclusion	
Cliniques	
Fièvre	Oui/Non
Pas de réponse objective aux corticoïdes	
Biologiques	
Leucopénie et thrombopénie non expliquées	
Eosinophilie sanguine ($> 3000/\text{mm}^3$)	
ANCA anti-PR3 ou anti-MPO positifs	
Anti-SSA ou anti-SSB positifs	Oui/Non
Anti-DNA natifs, anti-RNP ou anti-Sm positifs	
Autres auto-Ac spécifiques	
Cryoglobulinémie	
Radiologiques	
Anomalies évocatrices de néoplasie et/ou d'infection sans évaluation suffisante	
Progression radiologique rapide	
Atteinte des os longs compatible avec une histiocytose non langerhansienne d'Erdheim-Chester	Oui/Non
Splénomégalie	
Histologiques	
Infiltrats cellulaires évocateurs de néoplasie insuffisamment typés	
Marqueurs évocateurs de tumeur myofibroblastique	
Présence marquée de neutrophiles	
Vascularite nécrosante	Oui/Non
Nécrose prédominante	
Inflammation principalement granulomateuse	
Caractéristiques histologiques de pathologie macrophagique/histiocytaire	
Diagnostic connu d'une des maladies d'exclusion suivantes :	
Maladie de Castleman multicentrique	
Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique (si une atteinte pancréato-biliaire est présente)	Oui/Non
Thyroïdite de Hashimoto (si la thyroïde est la seule atteinte d'organe proposée)	
Si absence de réponse « oui » (TOUS les critères d'exclusion sont absents) => Etape 3	
Etape 3. Critères d'inclusion	
Histologie**	
Biopsie non informative	+ 0

Infiltrat lympho-plasmocytaire dense	+ 4
Infiltrat lympho-plasmocytaire dense ET phlébite oblitérante	+ 6
Infiltrat lympho-plasmocytaire dense ET fibrose storiforme <u>avec ou sans</u> phlébite oblitérante	+ 13
Immunohistochimie (voir Tableau 3)	+ 0-16
Taux d'IgG4 sériques	
Normal ou non évalué	+ 0
> Normal mais < 2 x la limite supérieure de la normale	+ 4
2 à 5 x la limite supérieure de la normale	+ 6
≥ 5 x la limite supérieure de la normale	+ 11
Atteinte <u>bilatérale</u> des glandes lacrymales, parotides, sublinguales ou sous-mandibulaires	
Aucune	+ 0
Un type de glandes	+ 6
Deux ou plusieurs types de glandes atteints	+ 14
Poumon et thorax	
Non évalués ou sans anomalie	+ 0
Epaississements péri-bronchovasculaires et septaux	+ 4
Epaississement tissulaire paravertébral thoracique	+ 10
Pancréas et voies biliaires	
Non évalués ou sans anomalie	+ 0
Epaississement diffus du pancréas (perte des lobulations)	+ 8
Epaississement diffus du pancréas et halo périphérique hypodense	+ 11
Epaississement diffus du pancréas avec atteinte de l'arbre bilaire	+ 19
Rein	
Non évalué ou sans anomalie	+ 0
Hypocomplémentémie	+ 6
Epaississement tissulaire péri-rénal ou pelvien	+ 8
Hypodensités bilatérales du cortex rénal	+ 10
Rétropéritoine	
Non évalué ou sans anomalie	+ 0
Epaississement diffus de la paroi de l'aorte abdominale	+ 4
Infiltration tissulaire circonférentielle ou antérolatérale autour de l'aorte sous-rénale ou des artères iliaques	+ 8
Etape 4. Score : un cas peut être classé en maladie associée aux IgG4 si :	
<ul style="list-style-type: none"> - le critère d'entrée est rempli - aucun critère d'exclusion n'est présent - et le score total est ≥ 20 	

* Les atteintes d'organes typiques comprennent par exemple : pancréas, glandes salivaires, voies biliaires, orbites, rein, poumon, aorte, rétropéritoine, méninges (pachyméningite), thyroïde (thyroïdite de Riedel).

** Les données histologiques de biopsies ganglionnaires, de la muqueuse du tube digestif et de la peau ne peuvent pas être prises en compte dans le score histologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abad S, Martin A, Héran F, Cucherousset N, Mouriaux F, Héron E, Sédira N, Zmuda M, Groh M, Abbas A, Saadoun D, Aucouturier P, Vicaut E, Dhote R; French Orbital Inflammation Study Group and Collaborators. IgG4-related disease in patients with idiopathic orbital inflammation syndrome: data from the French SIOI prospective cohort. *Acta Ophthalmol.* 2019 Jun;97(4):e648-e656. doi: 10.1111/aos.13968. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30421562.
2. Aryasit O, Tiraset N, Preechawai P, Kayasut K, Sanghan N, Sittivarakul W. IgG4-related disease in patients with idiopathic orbital inflammation. *BMC Ophthalmol.* 2021 Oct 8;21(1):356. doi: 10.1186/s12886-021-02115-x. PMID: 34625052; PMCID: PMC8499436.
3. Baker MC, Cook C, Fu X, Perugino CA, Stone JH, Wallace ZS. The Positive Predictive Value of a Very High Serum IgG4 Concentration for the Diagnosis of IgG4-Related Disease. *J Rheumatol.* 2023 Mar;50(3):408-412. doi: 10.3899/jrheum.220423. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36319016; PMCID: PMC9991942.
4. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-25.
5. Buglioni A, Jenkins SM, Nasr SH, Zhang P, Gibson IW, Alexander MP, Herrera Hernandez LP, Fidler ME, Takahashi N, Hogan MC, Cornell LD. Clinicopathologic Features of IgG4-Related Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2024 May 15;9(8):2462-2473. doi: 10.1016/j.ekir.2024.05.011. PMID: 39156178; PMCID: PMC11328570.
6. Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(2):135-145.
7. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, et al. IgG4-related disease: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Med.* 2012;125(6):e1-6.
8. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):14-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24651618.
9. Chaba A, Devresse A, Audard V, Boffa JJ, Karras A, Cartery C, Deltombe C, Chemouny J, Contamin C, Courivaud C, Duquennoy S, Garcia H, Joly D, Goumri N, Hanouna G, Halimi JM, Plaisier E, Hamidou M, Landron C, Launay D, Lebas C, Legendre M, Masseau A, Mathian A, Mercadal L, Morel N, Mutinelli-Szymanski P, Palat S, Pennaforte JL, Peraldi MN, Pozdzik A, Schleinitz N, Thaunat O, Titeca-Beauport D, Mussini C, Touati S, Prinz E, Faller AL, Richter S, Vilaine E, Ferlicot S, Von-Kotze C, Belliere J, Olagne J, Mesbah R, Snanoudj R, Nouvier M, Ebbo M, Zaidan M. Clinical and Prognostic Factors in Patients with IgG4-Related Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023 Aug 1;18(8):1031-1040. doi: 10.2215/CJN.0000000000000193. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37283461; PMCID: PMC10564355.
10. Chen J, Zhang P, Ye H, Xiao W, Chen R, Mao Y, Ai S, Liu Z, Tang L, Yang H. Clinical features and outcomes of IgG4-related idiopathic orbital inflammatory disease: from a large southern China-based cohort. *Eye (Lond).* 2021 Apr;35(4):1248-1255. doi: 10.1038/s41433-020-1083-x. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661337; PMCID: PMC8114927.

11. Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica*. 2019 Mar;104(3):444-455. doi: 10.3324/haematol.2018.205526. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30705099; PMCID: PMC6395313.
- 12.
13. Danlos FX, Rossi GM, Blockmans D, Emmi G, Kronbichler A, Durupt S, Maynard C, Luca L, Garrouste C, Lioger B, Mourot-Cottet R, Dhote R, Arlet JB, Hanslik T, Rouvier P, Ebbo M, Puéchal X, Nochy D, Carlotti A, Mounthou L, Guillemin L, Vaglio A, Terrier B; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct;16(10):1036-1043. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.020. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28780079.
14. de Sainte Marie B, Ebbo M, Grados A, Rebours V, Reumaux H, Briantais A, Urbina D, Cury J, Morel N, Lhote F, Rohmer B, Lazaro E, Agbo-Kpati KP, Deroux A, Domont F, Delacroix I, Lavigne C, Perlat A, Kahn JE, Godeau B, Hamidou M, Launay D, Bader-Meunier B, Schleinitz N. A descriptive study of IgG4-related disease in children and young adults. *Autoimmun Rev*. 2022 Apr;21(4):103035. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103035. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34995766.
15. Della-Torre E, Lanzillotta M, Campochiaro C, Di-Colo G, Mancuso G, Capurso G, Falconi M, Dagna L. Efficacy and safety of rituximab biosimilar (CT-P10) in IgG4-related disease: an observational prospective open-label cohort study. *Eur J Intern Med*. 2021 Feb;84:63-67. doi: 10.1016/j.ejim.2020.12.006. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33386207.
16. Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna L, Scotti R, Nicoletti R, Stone JH, Sabbadini MG. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct;54(10):1934-6. doi: 10.1093/rheumatology/kev244. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26139657.
17. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181-1192.
18. Deshpande V. Unraveling the complexities of IgG4-related disease: Musings from a histopathologist. *Semin Diagn Pathol*. 2024 Mar;41(2):43-44. doi: 10.1053/j.semdp.2024.01.004. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38238220.
19. Ebbo M, Grados A, Guedj E, Gobert D, Colavolpe C, Zaidan M, Masseau A, Bernard F, Berthelot JM, Morel N, Lifermann F, Palat S, Haroche J, Mariette X, Godeau B, Bernit E, Costedoat-Chalumeau N, Papo T, Hamidou M, Harlé JR, Schleinitz N. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan;66(1):86-96. doi: 10.1002/acr.22058. PMID: 23836437.
20. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183844.
21. Ebbo M, Patient M, Grados A, Groh M, Desblaches J, Hachulla E, Saadoun D, Audia S, Rigolet A, Terrier B, Perlat A, Guillaud C, Renou F, Bernit E, Costedoat-Chalumeau N, Harlé JR, Schleinitz N. Ophthalmic manifestations in IgG4-related disease: Clinical presentation and response to treatment in a French case-series. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(10):e6205. doi: 10.1097/MD.0000000000006205. PMID: 28272212; PMCID: PMC5348160.
22. Ebbo M, Grados A, Bernit E, Vély F, Boucraut J, Harlé JR, Daniel L, Schleinitz N. Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:602809.

- doi: 10.1155/2012/602809. Epub 2012 Aug 26. PMID: 22966232; PMCID: PMC3433130.
23. Flament T, Marchand-Adam S, Gatault P, Dupin C, Diot P, Guilleminault L. What are the characteristics of asthma patients with elevated serum IgG4 levels? *Respir Med.* 2016 Mar;112:39-44. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.014. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26823212.
24. Forestier A, Buob D, Mirault T, Puech P, Gnemmi V, Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Lambert M. No specific imaging pattern can help differentiate IgG4-related disease from idiopathic retroperitoneal fibrosis: 18 histologically proven cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 May-Jun;36(3):371-375. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29465374.
25. Gan L, Luo X, Fei Y, Peng L, Zhou J, Li J, Lu H, Liu Z, Zhang P, Liu X, Zhang W. Ophthalmic involvement disparities in clinical characteristics of IgG4-related disease: a retrospective study of 573 patients. *BMC Ophthalmol.* 2021 Dec 27;21(1):447. doi: 10.1186/s12886-021-02210-z. PMID: 34961492; PMCID: PMC8711185.
26. Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Truchetet ME, Romier M, Hérasse M, Maillard H, Pha M, Pillet P, Reumaux H, Duquesne A, Larbre JP, Belot A. La transition de la pédiatrie à l'âge adulte : recommandations de prise en charge de la filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI²R [Transition from pediatric to adult care: Recommendations of the French network for autoimmune and autoinflammatory diseases (FAI²R)]. *Rev Med Interne.* 2021 Sep;42(9):633-638. French. doi: 10.1016/j.revmed.2021.02.003. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34147259.
27. Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2015 Jan;59(1):1-7. doi: 10.1007/s10384-014-0352-2. Epub 2014 Nov 14. Erratum in: *Jpn J Ophthalmol.* 2015 May;59(3):201. doi: 10.1007/s10384-015-0376-2.. Takahira, Masahiro [corrected to Takahira, Masayuki]. PMID: 25392273.
28. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8;344(10):732-8. doi: 10.1056/NEJM200103083441005. PMID: 11236777.
29. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut.* 2013 Dec;62(12):1771-6. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303617. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23232048; PMCID: PMC3862979.
30. Iaccarino L, Talarico R, Bozzalla-Cassione E, Burmester GR, Culver EL, Doria A, Ebbo M, van Hagen PM, Hachulla E, van Laar JAM, Lanzillotta M, Martinez-Valle F, Montecucco C, Monti S, Nalli C, Schleinitz N, Tincani A, Della-Torre E, Alexander T. Blood biomarkers recommended for diagnosing and monitoring IgG4-related disease. Considerations from the ERN ReCONNNet and collaborating partners. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 May;40 Suppl 134(5):71-80. doi: 10.55563/clinexprheumatol/qq9qup. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35238758.
31. Kanda M, Nagahata K, Moriyama M, Takano KI, Kamekura R, Yoshifuji H, Tsuboi H, Yamamoto M, Umehara H, Umeda M, Sakamoto M, Maehara T, Inoue Y, Kubo S, Himi T, Origuchi T, Masaki Y, Mimori T, Dobashi H, Tanaka Y, Nakamura S, Takahashi H. The 2023 revised diagnostic criteria for IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. *Mod Rheumatol.* 2025 Apr 8;35(3):542-547. doi: 10.1093/mr/roae096. PMID: 39441008.

32. Katz G, Perugino C, Wallace ZS, Jiang B, Guy T, McMahon GA, Jha I, Zhang Y, Liu H, Fernandes AD, Pillai SS, Atkinson JP, Kim AH, Stone JH. Multiorgan involvement and circulating IgG1 predict hypocomplementaemia in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2024 Nov 14;83(12):1773-1780. doi: 10.1136/ard-2024-225846. PMID: 39079893; PMCID: PMC11563845.
33. Kaya Akca U, Kose H, Kurt T, Ulu K, Guliyeva V, Kilbas G, Arslanoglu C, Yildirim DG, Demir S, Sahin S, Kisaarslan AP, Kasap Demir B, Sonmez HE, Koker O, Yardimci GK, Ekici M, Kilic SS, Celikel Acar B, Sozeri B, Aktay Ayaz N, Yuksel S, Bakkaloglu SA, Kasapcopur O, Saglam EA, Karadag O, Ozen S, Bilginer Y. A rare disease with many faces: a multicentre registry of IgG4-related disease in children. *Rheumatology (Oxford).* 2025 Apr 1;64(4):2185-2192. doi: 10.1093/rheumatology/keae497. PMID: 39298509.
34. Kawa S, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related disease. *J Gastroenterol.* 2012;47(8):817-832.
35. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, Yamanaka N, Inoue D, Yamamoto M, Takahashi H, Nomura H, Taguchi T, Umehara H, Makino H, Saito T. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2011 Oct;15(5):615-626. doi: 10.1007/s10157-011-0521-2. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21898030.
36. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688-1699.
37. Lanzillotta M, Ramirez GA, Milani R, Dagna L, Della-Torre E. B cell depletion after treatment with rituximab predicts relapse of IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford).* 2025 Apr 1;64(4):2290-2294. doi: 10.1093/rheumatology/keae248. PMID: 38781535; PMCID: PMC11962880.
38. La Rosa A, Elourimi G, Zmuda M, Cucherousset N, Tran Ba S, Warzocha U, Larroche C, Sené T, Héran F, Galatoire O, Dhôte R, Abad S. Prise en charge des orbitopathies inflammatoires en médecine interne : nouvelles données issues de l'étude d'une série de 31 patients consécutifs [Management of orbital inflammatory disorders in internal medicine: New findings resulting from a retrospective study of 31 consecutive patients]. *Rev Med Interne.* 2020 Dec;41(12):800-808. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.07.006. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861532.
39. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1971-80. doi: 10.1210/jc.2010-2970. Epub 2011 May 18. PMID: 21593109; PMCID: PMC3135201.
40. Liu C, Zhang H, Yao G, Hu Y, Qi J, Wang Y, Chen W, Tang X, Li W, Lu L, Gu L, Sun L. Characteristics of primary Sjögren's syndrome patients with IgG4 positive plasma cells infiltration in the labial salivary glands. *Clin Rheumatol.* 2017 Jan;36(1):83-88. doi: 10.1007/s10067-016-3472-x. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27864697.
41. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgereit F, Capurso G, Culver EL, de-Madaria E, Della-Torre E, Detlefsen S, Dominguez-Muñoz E, Czubkowski P, Ewald N, Frulloni L, Gubergrits N, Duman DG, Hackert T, Iglesias-Garcia J, Kartalis N, Laghi A, Lammert F, Lindgren F, Okhlobystin A, Oracz G, Parniczky A, Mucelli RMP, Rebours V, Rosendahl J, Schleinitz N, Schneider A, van Bommel EF, Verbeke CS, Vullierme MP, Witt H; UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020 Jul;8(6):637-666. doi: 10.1177/2050640620934911. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32300000.

- 32552502; PMCID: PMC7437085.
42. Majumder S, Mohapatra S, Lennon RJ, Piovezani Ramos G, Postier N, Gleeson FC, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Chari ST, Topazian MD, Witzig TE. Rituximab Maintenance Therapy Reduces Rate of Relapse of Pancreaticobiliary Immunoglobulin G4-related Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;16(12):1947-1953. doi: 10.1016/j.cgh.2018.02.049. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29526692.
43. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig*. 2016 Mar;54(2):130-2. doi: 10.1016/j.resinv.2015.09.002. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26879484.
44. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2017 Sep;27(5):849-854. doi: 10.1080/14397595.2016.1259602. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27846767.
45. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, Okazaki K, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017 Mar;66(3):487-494. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312049. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27543430.
46. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Notohara K, Saeki T, Zen Y, Inoue D, Yamamoto M, Kasashima F, Matsumoto Y, Amiya E, Sato Y, Yamada K, Domoto Y, Kawa S, Kawano M, Ishizaka N. Clinical and Pathological Characteristics of IgG4-Related Periaortitis/Periarteritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis. *Ann Vasc Dis*. 2019 Dec 25;12(4):460-472. doi: 10.3400/avd.oa.19-00085. PMID: 31942203; PMCID: PMC6957903.
47. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, Mikami Y, Tanaka A, Maehara T, Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida JN, Kawano S, Ohyama Y, Kiyoshima T, Nakamura S. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2016 Sep;26(5):725-9. doi: 10.3109/14397595.2016.1148225. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26873153.
48. Moussiegt A, Müller R, Ebbo M, Grados A, Graveleau J, Ackermann F, Bachmeyer C, Bernit E, Blanche P, Canoui E, Chaix F, Costedoat-Chalumeau N, Groote P, Etienne N, Fior R, Flamarion E, Kennel T, Launay D, Lerolle N, Limal N, Loustau V, Menage E, Moulis G, Papo T, Pouchot J, Quemeneur T, Roumier M, Tchérakian C, Lefèvre G, Rebours V, Kahn JE, Schleinitz N, Groh M; CEREO; French IgG4-RD Study Group. IgG4-related disease and hypereosinophilic syndrome: Overlapping phenotypes. *Autoimmun Rev*. 2021 Sep;20(9):102889. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102889. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34237420.
49. Muller R, Habert P, Ebbo M, Graveleau J, Groh M, Launay D, Audia S, Pugnet G, Cohen F, Perlat A, Benyamine A, Bienvenu B, Gaigne L, Chanez P, Gaubert JY, Schleinitz N. Thoracic involvement and imaging patterns in IgG4-related disease. *Eur Respir Rev*. 2021 Oct 5;30(162):210078. doi: 10.1183/16000617.0078-2021. PMID: 34615698; PMCID:

- PMC9488667.
50. Muller R, Ebbo M, Habert P, Daniel L, Briantais A, Chanez P, Gaubert JY, Schleinitz N. Thoracic manifestations of IgG4-related disease. *Respirology*. 2023 Feb;28(2):120-131. doi: 10.1111/resp.14422. Epub 2022 Nov 27. PMID: 36437514; PMCID: PMC10100266.
 51. Murphy JD, Caza TN, Cassol CA, Storey A, Ambruzs JM, Boils C, Walker PD, Sharma S, Messias N, Hennigar R, Andeen NK, VanBeek C, Palmer M, Sankar L, Sanghi P, Dinesh K, Dicker L, Urisman A, Larsen CP. Clinicopathologic Features of Antibrush Border Antibody Disease. *Kidney Int Rep*. 2023 Nov 19;9(2):370-382. doi: 10.1016/j.ekir.2023.11.008. PMID: 38344713; PMCID: PMC10851064.
 52. Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Tazuma S, Nishino T, Inoue D, Naitoh I, Watanabe T, Notohara K, Kubota K, Ohara H, Tanaka A, Takikawa H, Masamune A, Unno M. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021 Mar;28(3):235-242. doi: 10.1002/jhbp.913. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33586343.
 53. Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Apr 1;59(4):718-726. doi: 10.1093/rheumatology/kez380. PMID: 31511884.
 54. Peng L, Nie Y, Zhou J, Wu L, Chen X, Wang F, Li J, Peng Y, Lu H, Zhao L, Li M, Zhao Y, Zeng X, Fei Y, Zhang W. Withdrawal of immunosuppressants and low-dose steroids in patients with stable IgG4-RD (WInS IgG4-RD): an investigator-initiated, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2024 Apr 11;83(5):651-660. doi: 10.1136/ard-2023-224487. PMID: 38216319.
 55. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12):702-714.
 56. Peyronel F, Della-Torre E, Maritati F, Urban ML, Bajema I, Schleinitz N, Vaglio A. IgG4-related disease and other fibro-inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol*. 2025 May;21(5):275-290. doi: 10.1038/s41584-025-01240-x. Epub 2025 Apr 7. PMID: 40195520.
 57. Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, Moriyama M, Ohyama Y, Furukawa S, Nakamura S, Yoshiura K. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 23;17(1):223. doi: 10.1186/s13075-015-0751-x. PMID: 26298875; PMCID: PMC4546818.
 58. Shimosegawa T, Kanno A. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. *J Gastroenterol*. 2009;44(6):503-17. doi: 10.1007/s00535-009-0054-6. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19377842.
 59. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2. PMID: 21412117.
 60. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):539-51. doi: 10.1056/NEJMra1104650. PMID: 22316447..
 61. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in Novembre 2025

- diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol.* 2011 Mar;64(3):237-43. doi: 10.1136/jcp.2010.085613. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21233087.
62. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, Dasgupta B, Dixon WG, Geenen R, Huizinga TW, Kent A, de Thurah AL, Listing J, Mariette X, Ray DW, Scherer HU, Seror R, Spies CM, Tarp S, Wiek D, Winthrop KL, Buttgereit F. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):952-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26933146.
63. Su Y, Sun W, Wang C, Wu X, Miao Y, Xiong H, Bai L, Dong L. Detection of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. *PLoS One.* 2015 Apr 17;10(4):e0124233. doi: 10.1371/journal.pone.0124233. PMID: 25885536; PMCID: PMC4401680.
64. Takano K, Nomura K, Abe A, Kamekura R, Yamamoto M, Ichimiya S, Takahashi H, Himi T. Clinicopathological analysis of salivary gland tissue from patients with IgG4-related disease. *Acta Otolaryngol.* 2016 Jul;136(7):717-21. doi: 10.3109/00016489.2016.1154605. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27007955.
65. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheumatol.* 2017;27(3):381-391.
66. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, Ishizaka N, Akamizu T, Sato Y, Kawano M; Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan.. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol.* 2021 May;31(3):529-533. doi: 10.1080/14397595.2020.1859710. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33274670.
67. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, Maritati F, Alberici F, Beyer C, Rech J, Sinico RA, Bonatti F, Battistelli L, Distler JH, Schett G, Zwerina J. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar;71(3):390-3. doi: 10.1136/ard.2011.155382. Epub 2011 Nov 25. PMID: 22121132.
68. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2466-2475.
69. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, Choi HK, Pillai S, Stone JH. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Jun;55(6):1000-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev438. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26888853; PMCID: PMC4900135.
70. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MN, et al. An international multicenter registry of patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):151-159.
71. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):7-19.
72. Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, Petruski-Ivleva N, Madziva D, Cook C, Fu X, Zhang Y, Stone JH, Choi HK. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul;82(7):957-962. doi: 10.1136/ard-2023-223950. Epub 2023 May 3. PMID: 37137671.
73. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH; ACR/EULAR IgG4-RD

- Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019 Mar;78(3):406-412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30612117; PMCID: PMC6996288.
74. Wang Y, Zhao Z, Gao D, Wang H, Liao S, Dong C, Luo G, Ji X, Li Y, Wang X, Zhao Y, Li K, Zhang J, Jin J, Zhang Y, Zhu J, Zhang J, Huang F. Additive effect of leflunomide and glucocorticoids compared with glucocorticoids monotherapy in preventing relapse of IgG4-related disease: A randomized clinical trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Dec;50(6):1513-1520. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.010. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32113839.
75. Wu Q, Chang J, Chen H, Chen Y, Yang H, Fei Y, Zhang P, Zeng X, Zhang F, Zhang W. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2017 May;20(5):639-646. doi: 10.1111/1756-185X.13088. Epub 2017 May 29. PMID: 28556584.
76. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, Linyi P, Li W, Qingjun W, Xuan Z, Yan Z, Xiaofeng Z, Fengchun Z, Wen Z. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep.* 2017 Jul 21;7(1):6195. doi: 10.1038/s41598-017-06520-5. PMID: 28733656; PMCID: PMC5522435.
77. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, Xia Z, Linyi P, Jiaxin Z, Li Z, Shangzhu Z, Jinjing L, Di W, Yamin L, Xiaowei L, Huadan X, Xuan Z, Xiaofeng Z, Fengchun Z, Yan Z, Wen Z. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jan 1;58(1):52-60. doi: 10.1093/rheumatology/key227. PMID: 30124952.