



**HAL**  
open science

## Phénomène de Raynaud avec thromboses artérielles au cours d'une maladie associée aux IgG4

T. Lenfant, J. Moroch, T. de Risi-Pugliese, J-B. Monfort, M. Benjoar, A. Barbaud, P. Senet

### ► To cite this version:

T. Lenfant, J. Moroch, T. de Risi-Pugliese, J-B. Monfort, M. Benjoar, et al.. Phénomène de Raynaud avec thromboses artérielles au cours d'une maladie associée aux IgG4. *La Revue de Médecine Interne*, 2020, 41 (10), pp.708-713. 10.1016/j.revmed.2020.05.008 . hal-02986666

**HAL Id: hal-02986666**

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02986666v1>

Submitted on 5 Nov 2020

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

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

# **Phénomène de Raynaud avec thromboses artérielles au cours d'une maladie associée aux IgG4**

## ***Raynaud Phenomenon with Arterial Thromboses and IgG4-related Disease***

T.Lenfant, J.Moroch, T.de Risi-Pugliese, J-B.Monfort, M.Benjoar, A.Barbaud, P.Senet

### **RESUME**

**Introduction** : Les phénomènes de Raynaud secondaires sont exceptionnellement rapportés au cours de la maladie associée aux IgG4. Nous en rapportons une observation et détaillons les nouveaux critères diagnostiques de la maladie associée aux IgG4.

**Observation** : Un homme de 47 ans sans antécédent présentait un phénomène de Raynaud des mains, bilatéral, d'apparition récente, sans trouble trophique. Les examens vasculaires révélaient des thromboses artérielles multiples et distales sans anomalie des pressions digitales. Quelques mois après, une perte de poids et une hypertrophie sous-mandibulaire conduisaient au diagnostic de maladie associée aux IgG4 selon les critères de l'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR 2019) dont une traduction française est proposée. Il s'agit de la deuxième observation d'un phénomène de Raynaud avec thromboses artérielles distales au cours d'une maladie associée aux IgG4.

**Conclusion** : Un phénomène de Raynaud avec thromboses artérielles distales s'observe de façon exceptionnelle au cours de la maladie associée aux IgG4.

**Mots clés** : Phénomène de Raynaud, Acrosyndrome, IgG4, Thromboses artérielles, ACR

### **ABSTRACT (English)**

**Introduction:** This is a clinical case illustrating a diagnosis of a IgG4 related-disease (IgG4-RD) diagnosed in a vascular context.

**Case report:** A 47-year-old man with no past medical history consulted for a recent and disabling Raynaud phenomenon without trophic disorder. Vascular examinations revealed multiple arterial thromboses with no abnormal finger and toe pressures. Secondly, weight loss and submandibular glands enlargement appeared, leading to the diagnosis of IgG4-RD without a link being able to be

established with vascular involvement. This is the second observation of this association. A French translation of the new classification criteria for IgG4-RD published in 2019 by the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) is offered with direct application to the clinical case.

**Conclusion:** A Raynaud phenomenon with distal arterial thrombosis is rarely observed in the IgG4-RD.

**Key words:** Raynaud Phenomenon, Acrosyndrome, IgG4, Arterial Thrombosis, ACR

## **Introduction**

Le phénomène de Raynaud peut être idiopathique (primitif) ou secondaire à une pathologie sous-jacente comme une connectivite, une artériopathie inflammatoire ou une pathologie mécanique [1]. Dans la maladie associée aux IgG4, les atteintes vasculaires les plus fréquemment rapportées sont des aortites et des périaortites [2,3] ; les phénomènes de Raynaud ne sont qu'exceptionnellement rapportés [4]. Nous rapportons une observation de phénomène de Raynaud avec thromboses artérielles distales dans un contexte de maladie associée aux IgG4 et détaillons les nouveaux critères diagnostiques ARC/EULAR 2019 en proposant une traduction française [5].

## **Observation**

Un homme de 47 ans, d'origine cubaine, vivant en France depuis 7 ans, consultait en janvier 2019 pour l'apparition depuis 6 mois d'un phénomène de Raynaud des mains. Il était régisseur d'une salle de concert, réalisait quotidiennement des travaux manuels et présentait un tabagisme actif à 25 paquets-années, sans consommation de cannabis ou autre toxique.

Il n'avait pas d'antécédent personnel ou familial notable, notamment pas de facteur de risque cardiovasculaire en dehors du tabac. Il ne prenait aucun traitement.

En juillet 2018, il avait présenté un phénomène de Raynaud typique, avec une phase blanche nette, touchant les troisièmes et quatrièmes doigts des deux mains, épargnant les pouces et les pieds. Les épisodes étaient pluriquotidiens et retentissaient sur son activité. Il ne signalait aucune modification de son mode de vie, le poids était stable et il n'y avait pas de nouvelle prise médicamenteuse, notamment pas de médicament vasoconstricteur.

A l'examen, les pouls périphériques radiaux étaient symétriques mais la manœuvre de Allen était pathologique sur les deux artères ulnaires. Il n'y avait pas de cicatrice de trouble trophique, la capillaroscopie était normale et le reste de l'examen physique également. Devant ce tableau de phénomène de Raynaud isolé chez un homme avec une forte intoxication tabagique active et une activité manuelle entraînant des mouvements traumatiques répétitifs, deux hypothèses étaient évoquées : un syndrome du marteau hypothénar et une maladie de Buerger. Les mesures des pressions digitales étaient normales au niveau des mains et des pieds, ainsi que la mesure des indices de pression systolique à la cheville. L'absence de claudication intermittente, de trouble trophique ischémique, de thromboses veineuses superficielles, l'âge de début tardif et l'absence de baisse des pressions distales rendaient le diagnostic de maladie de Buerger peu probable. Un

sevrage tabagique et des mesures de protection contre le froid étaient recommandés et des examens morphologiques vasculaires prescrits.

En mars 2019, le phénomène de Raynaud était devenu très invalidant avec une augmentation du nombre de crises pendant l'hiver, sans survenue de trouble trophique. Le sevrage tabagique était complet. Sur l'échodoppler artériel des membres supérieurs et l'angioscanner, une oblitération post-ostiale des deux artères ulnaires au niveau de la partie haute des avant-bras et des arcades palmaires profondes des deux mains étaient observées, sans atteinte des artères digitales. Une oblitération des deux artères plantaires des pieds était également observée, sans retentissement clinique. L'échocardiographie transthoracique était normale et ne retrouvait pas de cause emboligène. Le patient rapportait également une perte de poids de 5 kg en 6 mois et des adénopathies suspectes cervicales bilatérales prédominant à gauche.

Devant ce phénomène de Raynaud secondaire associé à des thromboses artérielles, une perte de poids et des adénopathies suspectes, une cause paranéoplasique était évoquée. Il n'y avait aucune lésion suspecte de néoplasie sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien et à la fibroscopie de la sphère oropharyngée. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique, pas d'autoanticorps ou de facteurs d'hypercoagulabilité et la numération formule sanguine était normale sur toutes les lignées. Un TEP-scanner montrait de multiples foyers d'hyperfixation : plusieurs adénopathies cervicales centimétriques (SUVmax 4.5), une adénopathie médiastinale de 10 x 16 mm (SUVmax 4), plusieurs ganglions médiastinaux et hilaires bilatéraux, les deux glandes sous-mandibulaires (SUVmax 7.7). La cytoponction sous-mandibulaire gauche rapportait une inflammation lymphocytaire aspécifique et une cytologie sans atypie, il n'y avait pas d'argument pour un lymphome B. Une biopsie ganglionnaire sous-mandibulaire était réalisée. L'anatomopathologie concluait à une hyperplasie folliculaire en coloration HES, une plasmocytose centrofolliculaire, et une expression forte des IgG4 par les plasmocytes (> 40% des IgG marquées) (Fig. 1). Le dosage sanguin des IgG4 était supérieur à plus de deux fois la normale. Le diagnostic de maladie associée aux IgG4 était posé sans qu'un lien certain puisse être établi avec le tableau vasculaire. Un traitement antiagrégant plaquettaire par aspirine était débuté en raison des thromboses artérielles ainsi qu'un inhibiteur calcique à visée symptomatique pour le phénomène de Raynaud. Devant l'évolution spontanément favorable de l'atteinte submandibulaire et la nette diminution du nombre de crises de Raynaud, aucun traitement spécifique n'était débuté pour la maladie associée aux IgG4 et le patient était surveillé cliniquement.

## Discussion

Les phénomènes de Raynaud sont idiopathiques (ou primitifs) lorsqu'il s'agit d'un trouble purement vasomoteur bénin, ou secondaires lorsqu'il existe une maladie associée, locale (syndrome du marteau hypothénar) ou générale (connectivite, maladie de Buerger) [1].

Un phénomène de Raynaud tardif chez un homme tabagique avec un métier manuel devait faire évoquer plusieurs diagnostics : une thromboangéite de Buerger, une artériopathie au poignet (ou syndrome du marteau hypothénar) atypique car bilatérale et un syndrome paranéoplasique [6]. L'échodoppler explorant les artères des membres supérieurs jusqu'aux arcades palmaires et l'angioscanner des membres supérieurs éliminaient une artériopathie traumatique et une cause emboligène d'amont ; ils montraient des occlusions artérielles multiples compatibles avec un syndrome paranéoplasique (Fig. 2). Une néoplasie évolutive était éliminée par les différents examens, la maladie de Buerger était peu probable selon les critères de Papa [7]. La maladie associée aux IgG4, confirmée histologiquement, ne permettait pas de diagnostic uniciste avec certitude, cette association n'étant rapportée que dans un cas clinique de 2011. Ikawa *et al.* y décrivaient une patiente de 72 ans présentant une maladie associée aux IgG4 ainsi qu'un phénomène de Raynaud compliqué d'ischémies digitales liées à des thromboses artérielles bilatérales des membres supérieurs très superposables à celles observées chez notre patient [4]. Les atteintes dermatologiques de la maladie associée aux IgG4 étaient rapportées par Charrow *et al.* en 2016 dans une revue systématique : nodules, plaques macules dans la région de la tête et du cou étaient les plus fréquemment associées au diagnostic sans mention d'une association avec un phénomène de Raynaud ou des anomalies thrombotiques artérielles distales [8].

La maladie associée aux IgG4 est une pathologie inflammatoire lymphoplasmocytaire fibrosante pouvant toucher plusieurs organes. L'étiologie est inconnue à ce jour avec une part immunologique probable compte-tenu du rôle des LT-CD4. Ce diagnostic est à évoquer devant l'apparition subaiguë d'une organomégalie et d'adénopathies. Classiquement, quatre phénotypes principaux sont décrits : une maladie pancréato-hépatobiliaire (pancréatite auto-immune de type 1, cholangite sclérosante), une fibrose et/ou aortite rétropéritonéale, une maladie limitée de la tête et du cou, une maladie de Mikulicz avec atteinte systémique. Les différentes atteintes, dont fait partie l'atteinte sous mandibulaire et ganglionnaire de notre patient, étaient reprises dans une revue de 2011 par Ebbo *et al.* [9].

Les atteintes vasculaires oblitérantes (phlébite et artérite oblitérantes) sont décrites depuis 2003 dans la maladie associée aux IgG4 [10] mais ce n'est que depuis 2008 que l'atteinte des gros

vaisseaux a été reconnue, depuis les premières descriptions d'anévrysmes inflammatoires de l'aorte abdominale [11]. Depuis, des atteintes vasculaires concernant les artères de tout calibre ont été rapportées, mais il s'agit majoritairement d'atteintes des gros vaisseaux, qui toucheraient 10 à 41% des patients avec des anomalies de l'aorte (aortite, périaortite) et de ses branches (artérite, périartérite), avec ou sans pathologie anévrysmale associée [2,3,12,13]. En 2012, la maladie associée aux IgG4 a été ajoutée aux causes de vascularites des gros vaisseaux dans la conférence de consensus de Chapell Hill [14]. Les différentes atteintes vasculaires sont présentées dans le tableau 1.

Les études plus anciennes décrivaient ensemble les aortites et périaortites sans faire de distinction entre l'atteinte artérielle pariétale ou périvasculaire, probablement du fait de la moins grande accessibilité du PET-scanner ou de l'IRM. En 2016, Perugino *et al.* décrivaient une cohorte de 160 patients atteints de maladie associée aux IgG4, dont 22% avec une atteinte des gros vaisseaux. Ils classaient d'une part les atteintes vascularitiques primaires (comprenant les aortites et les artérites, n=13) et d'autre part les atteintes secondaires en lien notamment avec la fibrose rétripéritonéale (périaortites, n=22) [2]. En 2018, Yabusaki *et al.* ont évalué, par PET-scanner au 18-FDG, 37 patients atteints de maladie associée aux IgG4 : une atteinte des gros vaisseaux était présente dans 41% des cas. Les vaisseaux les plus fréquemment impliqués étant les artères iliaques (35%), l'aorte abdominale infrarénale (33%) et l'aorte thoracique (8%) [15]. Une revue de littérature de 2019 par Akiyama *et al.* décrivait 248 patients atteints de périaortite/périartérite dans le cadre d'une maladie associée aux IgG4, la topographie la plus touchée était l'aorte abdominale infrarénale et les artères iliaques (52-100% des atteintes selon les études). La revue portait également sur les atteintes coronaires, identifiant 27 cas rapportés qui présentaient différentes atteintes : sténose (67%), anévrysmes (42%), épaissement pariétal diffus (92%), ou les trois (22%) avec une mortalité de 15% [13].

Les atteintes vasculaires de la maladie associée aux IgG4 sont donc variées et potentiellement sévères, la mortalité et la morbidité étant surtout liées à la dissection aortique et aux atteintes coronariennes. Elles n'ont cependant pas toutes été retenues dans les critères diagnostiques : seuls un épaissement diffus de la paroi de l'aorte abdominale (aortite) et un infiltrat circonférentiel (ou antérolatéral) de l'aorte infrarénale ou des artères iliaques (périaortite, périartérite) font partie des critères ACR/EULAR 2019 [5]. On retiendra par ailleurs, qu'une vascularite nécrosante à l'histologie (nécrose fibrinoïde) est un critère d'exclusion du diagnostic.

Le diagnostic de la maladie à IgG4 est difficile et s'appuie sur un faisceau d'arguments. En décembre 2019, l'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) ont publié des critères diagnostiques de la maladie associée aux IgG4 [5]. Wallace *et al.* y décrivent la démarche diagnostique à adopter en quatre étapes. La première étape est le critère d'entrée par l'atteinte d'au moins un des onze organes cibles. La deuxième étape consiste en 32 critères d'exclusion cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques. La troisième étape établit un score selon 8 domaines d'inclusion. Un diagnostic de maladie associée aux IgG4 est confirmé à la quatrième étape si le cas remplit le critère d'entrée, ne présente aucun des 32 critères d'exclusion et obtient un score  $\geq 20$ . Une traduction du tableau diagnostique détaillé est proposée (Tableaux 2-4).

En application pratique, prenons l'exemple de notre patient :

- Étape 1 : le critère d'entrée est l'atteinte clinique et radiologique des glandes salivaires
- Étape 2 : le patient ne présentait aucun des 32 critères d'exclusion (après examens biologiques approfondis, scanner thoraco-abdomino-pelvien et PET-TDM).
- Étape 3 :
  - Anatomopathologie : infiltrat lymphocytaire dense : +4
  - Immunomarquage : ratio IgG4/IgG 41-70% et nombre de cellules IgG4/hpf  $\geq 10$  : +14
  - Taux d'IgG4 sanguin : 2 à 5 fois la normale : +6
  - Atteinte glandulaire : une région atteinte (submandibulaire) : +6
  - Pas d'autre atteinte parmi les suivantes : thoracique, pancréatique ou des voies biliaires, rénale ni rétropéritonéale : +0
  - Score total : 30 soit  $\geq 20$
- Les étapes 1 et 2 sont donc remplies et le score est  $\geq 20$  : diagnostic de maladie associée aux IgG4.

En conclusion, il s'agit du deuxième cas rapporté de phénomène de Raynaud sévère avec atteinte oblitérante artérielle évoquant un syndrome paranéoplasique ou une thromboangéite de Buerger au cours d'une maladie associée aux IgG4. L'aspect de l'angioscanner (thromboses artérielles) doit faire évoquer un phénomène de Raynaud paranéoplasique. Un sevrage tabagique associé à un antiagrégant plaquettaire et un inhibiteur calcique peuvent être proposés. Cette atteinte vasculaire ne fait pas partie des critères diagnostiques proposés par l'ACR/EULAR en 2019 qui font désormais



référence pour le diagnostic de maladie associée aux IgG4. Ces critères soulèvent l'importance d'une collaboration multidisciplinaire entre les différents spécialistes d'organe concernés, le médecin interniste et l'anatomopathologiste pour permettre un diagnostic précoce, essentiel devant le risque de progression d'un stade inflammatoire proliférant généralement sensible au traitement à une maladie fibrosante avec des atteintes sévères d'organe. Une amélioration spontanée sans traitement est possible mais le risque de récurrence impose une surveillance clinique et biologique tous les 6 mois. Les objectifs de la prise en charge sont de réduire l'inflammation, maintenir la rémission de la maladie et préserver les fonctions d'organe tout en minimisant les effets indésirables du traitement. La majorité des patients répondent aux glucocorticoïdes en particulier aux stades précoces de la maladie mais la durée du traitement est variable et les rechutes existent à la décroissance ou l'arrêt du traitement. Un traitement d'épargne cortisonique (azathioprine, mycophénolate mofétil, méthotrexate, léflunomide, cyclophosphamide) voire un agent biologique anti CD20 (rituximab) sont parfois nécessaires [16].

**Conflits d'intérêts :** aucun

## **Références**

- [1] Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2016;375:556–65.
- [2] Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, Oliveira G, Stone JR, Stone JH. Large vessel involvement by IgG4-related disease. *Med (United States)* 2016;95.
- [3] Yabusaki S, Oyama-Manabe N, Manabe O, Hirata K, Kato F, Miyamoto N, et al. Characteristics of immunoglobulin G4-related aortitis/periaortitis and periarthritis on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography co-registered with contrast-enhanced computed tomography. *EJNMMI Res* 2017;7.
- [4] Ikawa T, Kasuya A, Hirakawa S, Tokura Y. Raynaud phenomenon, digital gangrene and hypergammaglobulinaemic purpura occurring in a patient with IgG4-related disease. *Br J Dermatol* 2011;165:1364–6.
- [5] Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:7–19.
- [6] Le Besnerais M, Miranda S, Cailleux N, Girszyn N, Marie I, Lévesque H, et al. Digital ischemia associated with cancer: Results from a cohort study. *Med (United States)*

- 2014;93:1–7.
- [7] Papa MZ, Rabi I, Adar R. A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:335–9.
  - [8] Charrow A, Imadojemu S, Stephen S, Ogunleye T, Takeshita J, Lipoff JB. Cutaneous manifestations of IgG4-related disease (RD): A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:197–202.
  - [9] Ebbo M, Grados A, Daniel L, Vély F, Harlé JR, Pavic M, et al. Maladie systémique associée aux IgG4: Une pathologie émergente? Mise au point et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2012;33:23–34.
  - [10] Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: Inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003;7:129–39.
  - [11] Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, Konishi K, Sasaki H, Endo M, et al. Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm: Close Relationship to IgG4-related Periaortitis. *Am J Surg Pathol* 2008;32:197–204.
  - [12] Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Kawano M, Ishizaka N. IgG4-related periaortitis/periarteritis: An under-recognized condition that is potentially life-threatening. *Mod Rheumatol* 2019;29:240–50.
  - [13] Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Characteristics and prognosis of IgG4-related periaortitis/periarteritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev* 2019;18:102354.
  - [14] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
  - [15] Oyama-Manabe N, Yabusaki S, Manabe O, Kato F, Kanno-Okada H, Kudo K. IgG4-related cardiovascular disease from the aorta to the coronary arteries: Multidetector CT and PET/CT. *Radiographics* 2018;38:1934–48.
  - [16] Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e55–65.
  - [17] Tajima M, Nagai R, Hiroi Y. IgG4-related cardiovascular disorders. *Int Heart J* 2014;55:287–95.
  - [18] Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Yoshikawa J, et al. Immunoglobulin G4-related periaortitis and periarteritis: CT findings in 17 patients. *Radiology* 2011;261:625–33.

- [19] Danlos F-X, Daoued-Keffi F, Rohmer J, Cluzel G, Blanc-Autran E, François H, et al. IgG4-related disease associated with renal microaneurysms and polycythaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:380–2.
- [20] Kasashima S, Kawashima A, Endo M, Matsumoto Y, Kasashima F, Zen Y, et al. A clinicopathologic study of immunoglobulin G4-related disease of the femoral and popliteal arteries in the spectrum of immunoglobulin G4-related periarteritis. *J Vasc Surg* 2013;57:816–22.
- [21] Alba MA, Milisenda J, Fernández S, García-Herrera A, Hernández-Rodríguez J, Grau JM, et al. Small-vessel vasculitis with prominent IgG4 positive plasma cell infiltrates as potential part of the spectrum of IgG4-related disease: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33.

**Tableau 1 : Atteintes artérielles rapportées au cours de la maladie associée aux IgG4**

Calibre artériel	Fréquence au cours de la maladie à IgG4	Type d'atteinte	Topographie		Critères diagnostiques ACR 2019 [5]
Gros vaisseaux	10-41% [2,3,12]	Atteinte vasculitique primaire (aortite et artérite)	<b>Aortite</b>		<b>"épaississement diffus de la paroi de l'aorte abdominale"</b>
			Thoracique	Non	
			<b>Abdominale</b>		
			Iliaque	Non	
		Carotide	Non		
Coronaires	Non				
		Atteinte secondaire	Autre	Artères pulmonaires	Non
			<b>Périaortite</b>	Toutes les portions de l'aorte	<b>"infiltrat circonférentiel (ou antérolatéral) de l'aorte infrarénale ou des artères iliaques"</b>
			<b>Périartérite</b>	Branches de l'aorte, y compris coronaires	
Moyens vaisseaux	Cas isolés	Artérite / Périartérite	A. ulnaires et arcades palmaires profondes (ce cas) A. digitales [4] A. céliaque [17] A. hépatique commune [17] A. splénique [12,17,18] A. mésentérique supérieure et inférieure [12,18] A. rénales [2,19] A. fémorales et poplitées [20] A. plantaires (ce cas)		Non
Petits vaisseaux	1 cas rapporté de vascularite des petits vaisseaux avec atteinte musculaire, rénale et neurologique périphérique [21]				Critère d'exclusion : vascularite nécrosante

**Tableau 2. Première étape diagnostique de la maladie associée aux IgG4 (traduction française des critères ACR/EULAR 2019) : critères d'entrée**

<b>Étape 1 : Critères d'entrée</b>	<b>“OUI”† attendu</b>
Atteinte typique* clinique ou radiologique d'un organe cible (pancréas, glandes salivaires, voies biliaires, orbites, rein, poumon, aorte, rétropéritoine, pachy-méninge, thyroïde [thyroïdite de Riedel] par exemple)	
<b>OU</b> confirmation anatomopathologique d'un processus inflammatoire accompagné d'un infiltrat lymphoplasmocytaire d'étiologie incertaine dans un de ces organes	

**Tableau 3. Deuxième étape diagnostique de la maladie associée aux IgG4 (traduction française des critères ACR/EULAR 2019) : critères d'exclusion**

<b>Étape 2 : Critères d'exclusion‡</b>	<b>“NON”§ attendu</b>
<b>Clinique</b>	
Fièvre	
Absence de réponse aux corticoïdes	
<b>Biologie</b>	
Leucopénie ou thrombocytopénie sans explication	
Éosinophilie sanguine	
Positivité des ANCA dirigés contre PR3 ou MPO	
Positivité des Ac anti SSA/Ro ou SSB/La	
Positivité des Ac anti ADN natifs, anti RNP ou anti Sm	
Positivité d'un autre anticorps spécifique d'organe	
Cryoglobulinémie	
<b>Radiologie</b>	
Images suspectes de malignité qui n'ont pas été suffisamment explorées	
Aggravation radiologique rapide	
Anomalies des os longs évocatrices d'une maladie d'Erdeim Chester	
Splénomégalie	
<b>Anatomopathologie</b>	
Infiltrat cellulaire évocateur de malignité qui n'a pas été suffisamment exploré	
Marqueurs de tumeur inflammatoire myofibroblastique	
Prédominance d'une inflammation neutrophilique	
Vascularite nécrosante	
Granulome inflammatoire	
Caractéristiques histologiques d'une pathologie macrophagique/histiocytaire	
<b>Diagnostic connu de</b>	
Maladie de Castelman	
Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique (si atteinte pancréatobiliaire)	
Thyroïdite d'Hashimoto (seulement en cas d'atteinte thyroïdienne)	

**Tableau 4. Troisième étape diagnostique de la maladie associée aux IgG4 (traduction française des critères ACR/EULAR 2019) : score d'inclusion**

<b>Étape 3 : Score d'inclusion¶</b>	
<b>Anatomopathologie</b>	
Biopsie non informative	+0
Infiltrat lymphocytaire dense	+4
Infiltrat lymphocytaire dense ET thrombose oblitérante	+6
Infiltrat lymphocytaire dense ET fibrose storiforme avec ou sans thrombose oblitérante	+13
<b>Immunomarquage#</b>	
Ratio IgG4/IgG 0-40% ou indéterminé et nombre de cellules IgG4+/hpf entre 0 et 9 **	+0
Ratio IgG4/IgG ≥41% et nombre de cellules IgG4+/hpf compris en 0 et 9 ou indéterminé	+7
Ratio IgG4/IgG 0-40% ou indéterminé et nombre de cellules IgG4+/hpf ≥10 ou indéterminé	+7
Ratio IgG4/IgG 41-70% et nombre de cellules IgG4+/hpf ≥10	+14
Ratio IgG4/IgG ≥71% et nombre de cellules IgG4+/hpf compris entre 10 et 50	+14
Ratio IgG4/IgG ≥71% et nombre de cellules IgG4+/hpf ≥51	+16
<b>Taux d'IgG4 sanguin</b>	
Normal ou non réalisé	+0
[1-2] fois la normale	+4
[2-5] fois la normale	+6
>5 fois la normale	+11
<b>Atteinte glandulaire bilatérale (lacrymale, parotidienne, sublinguale, submandibulaire)</b>	
Aucune atteinte glandulaire	+0
Une région glandulaire	+6
Deux régions glandulaires ou plus	+14
<b>Atteinte thoracique</b>	
Non recherchée ou aucune des anomalies ci-dessous	+0
Épaississement péribronchovasculaire et septal	+4
Présence d'un infiltrat paravertébral en bande dans le thorax	+10
<b>Atteinte du pancréas et des voies biliaires</b>	
Non recherchée ou aucune des anomalies ci-dessous	+0
Épaississement pancréatique diffus (perte des lobules)	+8

Épaississement pancréatique diffus et bordure encapsulée avec défaut de prise de contraste	+11
Atteinte pancréatique (une des descriptions précitées) et atteinte des voies biliaires	+19
<b>Atteinte rénale</b>	
Non recherchée ou aucune des anomalies ci-dessous	+0
Hypocomplémentémie	+6
Épaississement du pelvis rénal ou pseudo tumeur	+8
Zones hypodenses bilatérales du cortex rénal	+10
<b>Atteinte rétropéritonéale</b>	
Non recherchée ou aucune des anomalies ci-dessous	+0
Épaississement diffus de la paroi de l'aorte abdominale = Aortite abdominale	+4
Infiltrat circonférentiel ou antérolatéral autour de l'aorte infrarénale / des artères iliaques = Péri-aortite abdominale ou périartérite iliaque	+8
<b>Étape 4 : Diagnostic de maladie associée aux IgG4 confirmé si le cas répond au critère d'entrée, ne présente aucun des critères d'exclusion et obtient un score <math>\geq 20</math></b>	



## **Légendes des tableaux :**

### **Tableau 2 :**

\* fait référence à une hypertrophie ou à une masse pseudo tumorale dans un des organes cibles à l'exception de 1) les voies biliaires qui ont une tendance au rétrécissement, 2) l'aorte ou l'épaississement pariétal ou la dilatation anévrysmale sont possibles, 3) les poumons ou l'épaississement péribronchovasculaire est possible ; † Si le critère d'entrée n'est pas rempli, le diagnostic de maladie associée aux IgG4 ne peut pas être posé ;

### **Tableau 3 :**

‡ La recherche d'un critère d'exclusion doit être adaptée à la présentation clinique du patient ; § Si un des 32 critères d'exclusion est rempli, le diagnostic de maladie associée aux IgG4 ne peut pas être posé ;

### **Tableau 4 :**

¶ Pour chaque domaine, seul le score le plus élevé est pris en compte pour le score final ; # les biopsies des ganglions, de la muqueuse digestive ou de la peau ne sont pas acceptables ; \*\* "indéterminé" fait référence à une situation où l'anatomopathologiste n'est pas en mesure de quantifier formellement le nombre de cellules à coloration positive dans l'infiltrat mais peut s'assurer que le nombre de cellules est d'au moins 10 par champ à haute puissance (hpf). Pour un certain nombre de raisons le plus souvent liées à la qualité de l'immunomarquage, il est parfois impossible de compter avec précision le nombre de cellules plasmatiques IgG4+.

## **Légendes des figures :**

### **Figure 1. Anatomopathologie et étude immunohistochimique de la biopsie sous-mandibulaire permettant le diagnostic de maladie associée aux IgG4.**

A : Pattern morphologique de type hyperplasie folliculaire réactionnelle avec un centre clair renfermant des macrophages à corps tingibles et la présence d'une zone périphérique du manteau épaissie. B : Étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-CD138 qui souligne l'importante plasmocytose localisée au centre germinatif. C : Étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-IgG4 montrant un nombre de plasmocytes IgG4+ / hpf > 10.

### **Figure 2. Angioscanner des deux membres supérieurs en décubitus dorsal d'un patient atteint de maladie associée aux IgG4 présentant un phénomène de Raynaud invalidant avec une manœuvre de Allen pathologique sur les deux artères ulnaires.**

A : Reconstruction en volume montrant l'occlusion proximale des deux artères ulnaires. B : Coupes axiales montrant une absence d'artère ulnaire bilatérale. C : Reconstruction sur la main droite montrant la thrombose d'artère ulnaire et de l'arcade palmaire profonde.