

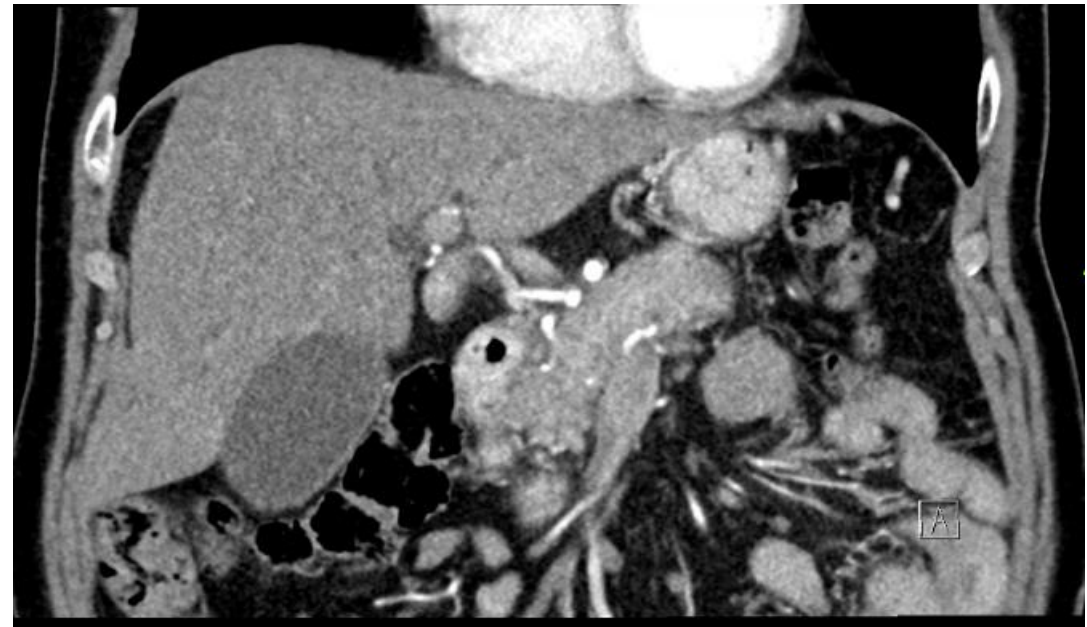
Maladie à IgG4: suspecter, diagnostiquer et traiter

Simon Bouchard

Gastroentérologue CHUM

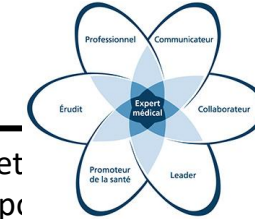
Congrès annuel de l'AGEQ

29 novembre 2025



CT CHUM PAI

Compétences CanMEDS



X	Expert médical (En tant qu'experts médicaux, les médecins assument tous les rôles CanMEDS et s'appuient sur leur savoir médical, leurs compétences cliniques et leurs attitudes professionnelles pour dispenser des soins de grande qualité et sécuritaires centrés sur les besoins du patient. Pivot du référentiel CanMEDS, le rôle d'expert médical définit le champ de pratique clinique des médecins .)
X	Communicateur (En tant que communicateurs, les médecins développent des relations professionnelles avec le patient et ses proches ce qui permet l'échange d'informations essentielles à la prestation de soins de qualité.)
X	Collaborateur (En tant que collaborateurs, les médecins travaillent efficacement avec d'autres professionnels de la santé pour prodiguer des soins sécuritaires et de grande qualité centrés sur les besoins du patient.)
X	Leader (En tant que leaders, les médecins veillent à assurer l'excellence des soins, à titre de cliniciens, d'administrateurs, d'érudits ou d'enseignants et contribuent ainsi, avec d'autres intervenants, à l'évolution d'un système de santé de grande qualité.)
X	Promoteur de santé (En tant que promoteurs de la santé, les médecins mettent à profit leur expertise et leur influence en oeuvrant avec des collectivités ou des populations de patients en vue d'améliorer la santé. Ils collaborent avec ceux qu'ils servent afin d'établir et de comprendre leurs besoins, d'être si nécessaire leur porte-parole, et de soutenir l'allocation des ressources permettant de procéder à un changement.)
X	Érudit (En tant qu'érudits, les médecins font preuve d'un engagement constant envers l'excellence dans la pratique médicale par un processus de formation continue, en enseignant à des tiers, en évaluant les données probantes et en contribuant à l'avancement de la science.)
X	Professionnel (En tant que professionnels, les médecins ont le devoir de promouvoir et de protéger la santé et le bien-être d'autrui, tant sur le plan individuel que collectif. Ils doivent exercer leur profession selon les normes médicales actuelles, en respectant les codes de conduite quant aux comportements qui sont exigés d'eux, tout en étant responsables envers la profession et la société. De plus, les médecins contribuent à l'autoréglementation de la profession et veillent au maintien de leur santé.)

Conflits d'intérêts potentiels

Nature des relations	Nom de l'organisation à but lucratif ou sans but lucratif
Les paiements directs incluant les honoraires	Pendopharm
La participation à des comités consultatifs ou des bureaux de conférenciers	
Le financement de subventions ou d'essais cliniques	
Les brevets sur un médicament, un produit ou un appareil	
Tout autre investissement ou toute autre relation qu'un participant raisonnable et bien informé pourrait considérer comme un facteur d'influence sur le contenu de l'activité éducative	

Objectifs

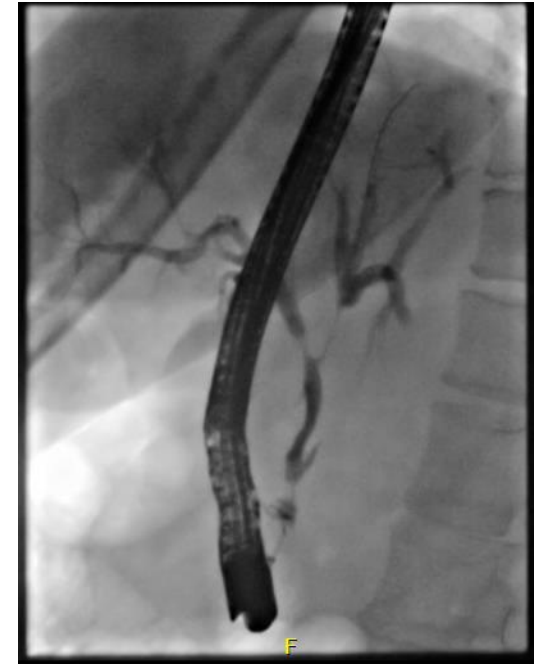
- Sélectionner les patients ayant possiblement une maladie à IgG4
- Reconnaître les stratégies pour la diagnostiquer
- Définir les situations nécessitant une prise en charge multidisciplinaire

Maladie à IgG4

- Maladie systémique décrite en 2003
- Activation anormale des lymphocytes B causant une production accrue d'IgG4.
- Infiltration tissulaire par plasmocytes IgG4+ causant de l'inflammation et éventuellement, de la fibrose.
- Maladie à IgG4: Atteinte fibroinflammatoire, touchant un ou plusieurs organes, caractérisée par un infiltrat lymphoplasmoctaire riche en plasmocytes IgG4+, de la fibrose storiforme (« en roue de charette ») et présence de phlébite oblitérante.
- Pseudomasses inflammatoires fréquentes

Organes atteints

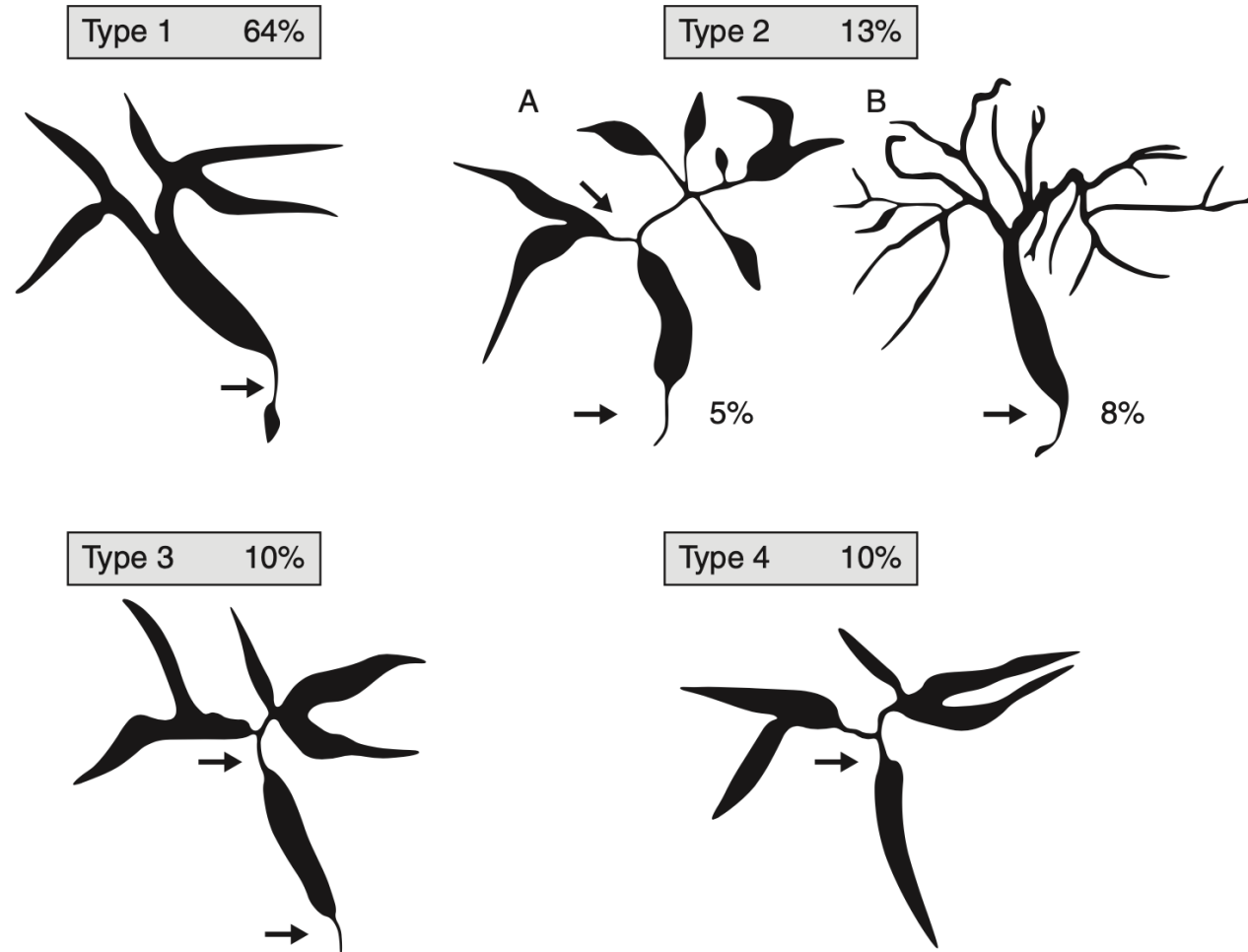
- 45% pancréato-biliaire



Types de pancréatites auto-immunes

- Type 1
 - Pancréatite sclérosante lympho-plasmocytaire
 - IgG4 sériques élevés chez 60-70%
 - Critères histologiques classiques de maladie à IgG4
- Type 2
 - Pancréatite avec lésions granulocytaires épithéliales (GEL)
 - Patients plus jeunes
 - Association avec MII synchrone ou métachrone
- Type 3
 - Forme spécifique secondaire aux médicaments de type inhibiteurs de points de contrôle (check-point inhibitors)

Cholangite (cholangiopathie) à IgG4



Organes les plus atteints

- 45% pancréato-biliaire
- **37% glandes salivaires**



Glandes
submandibulaires



Glandes
parotides

Organes les plus atteints

- 45% pancréato-biliaire
- 37% glandes salivaires
- **26% glandes lacrimales**



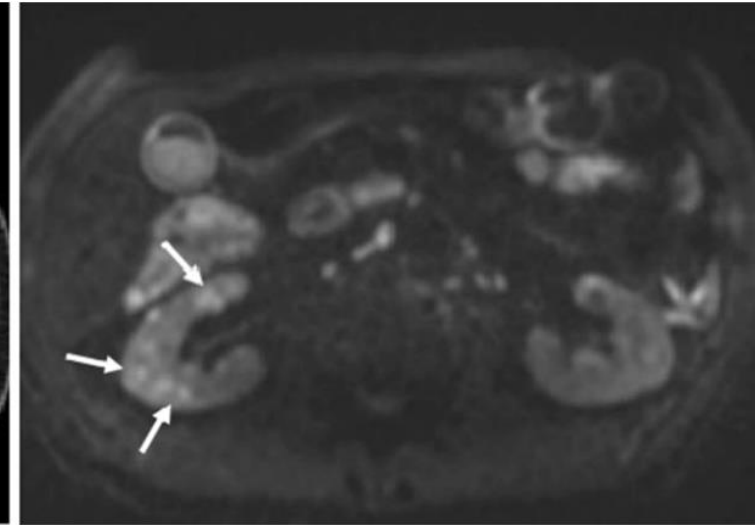
Organes les plus atteints

- 45% pancréato-biliaire
- 37% glandes salivaires
- 26% glandes lacrimales
- **15% rétropéritoine**



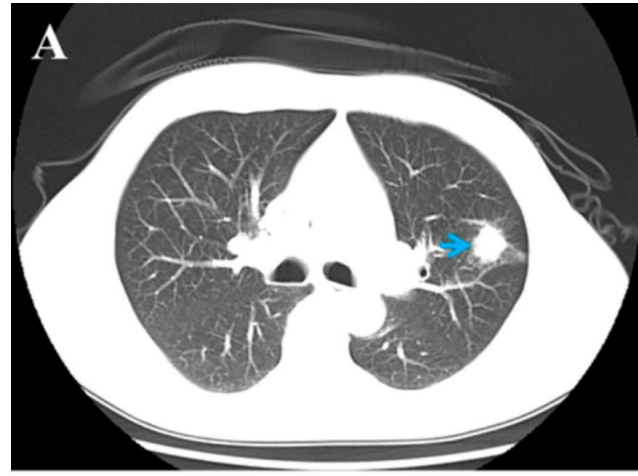
Organes les plus atteints

- 45% pancréato-biliaire
- 37% glandes salivaires
- 26% glandes lacrimales
- 15% rétropéritoine
- **14% reins**

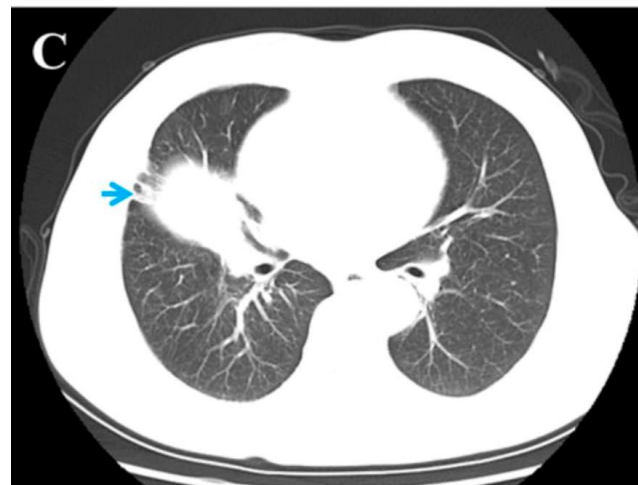


Organes les plus atteints

- 45% pancréato-biliaire
- 37% glandes salivaires
- 26% glandes lacrimales
- 15% rétropéritoine
- 14% reins
- **14% poumons**



Nodules pulmonaires



Opacités en verre dépoli

Organes les plus atteints

- 45% pancréato-biliaire
- 37% glandes salivaires
- 26% glandes lacrimales
- 15% rétropéritoine
- 14% reins
- 14% poumons
- **10% aorte**

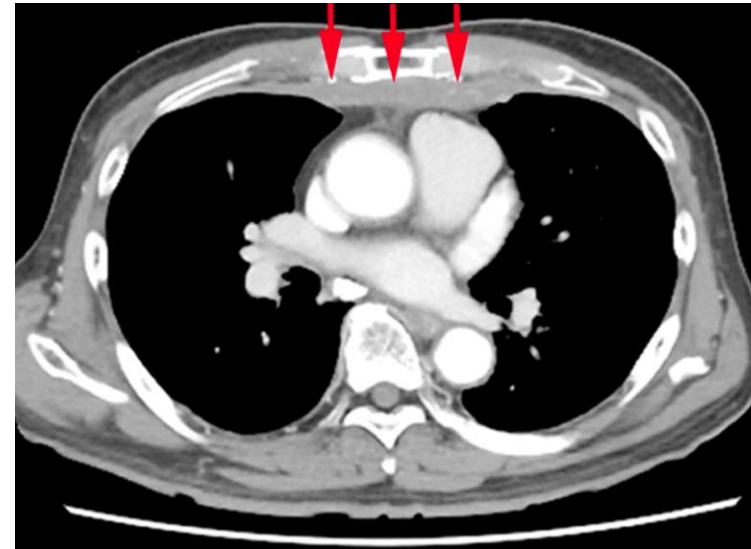


Anévrisme inflammatoire de
l'aorte abdominale



Organes les plus atteints

- 45% pancréato-biliaire
- 37% glandes salivaires
- 26% glandes lacrimales
- 15% rétropéritoine
- 14% reins
- 14% poumons
- 10% aorte
- **Autres sites: artères, orbites, méninges, prostate, testicules, peau, sinus, mésentère, médiastin, péricarde, plèvre, nerfs, os, muscles.**



Atteinte médiastin

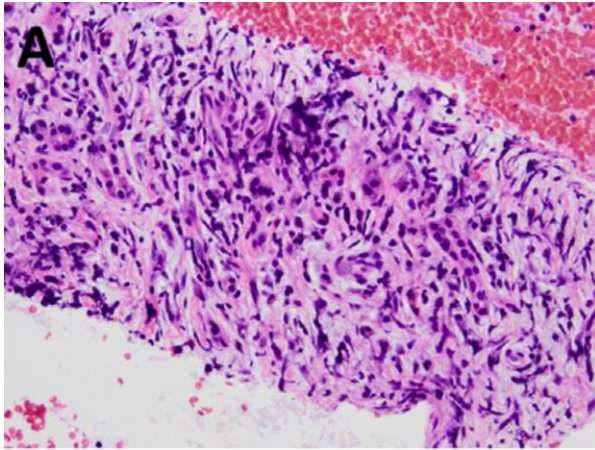
Critères HISORt

Feature	Characteristics
Histology of bile duct	Lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis on resection specimens (lymphoplasmacytic infiltrate with >10 IgG4-positive cells/hpf within and around bile ducts with associated obliterative phlebitis and storiform fibrosis) ^a
Imaging of bile duct	One or more strictures involving intrahepatic, proximal extrahepatic, or intrapancreatic bile ducts Fleeting/migrating biliary strictures
Serology	Increased levels of serum IgG4
Other organ involvement ^{b,c}	Pancreas: classic features of AIP on imaging or histology; ^d suggestive pancreatic imaging findings: focal pancreatic mass/enlargement without pancreatic duct dilatation, multiple pancreatic masses, focal pancreatic duct stricture without upstream dilatation, pancreatic atrophy Retroperitoneal fibrosis Renal lesions: single or multiple parenchymal low-attenuation lesions (round, wedge-shaped, or diffuse patchy) ^e Salivary/lacrimal gland enlargement
Response to steroid therapy	Normalization of liver enzyme levels or resolution of stricture ^f

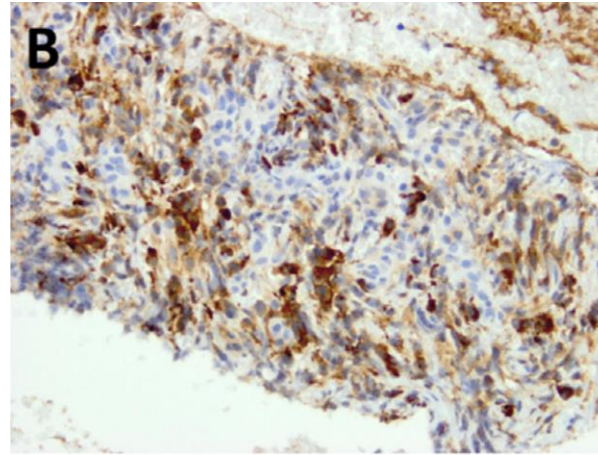
Critères histologiques de Boston

- Critères histologiques fortement suggestifs de maladie à IgG4:
 - Infiltration lymphoplasmocytaire dense
 - Fibrose storiforme
 - Phlébite oblitérante
 - Critère mineur: éosinophiles en grande quantité
- Étude immunohistochimique
 - Sur spécimen chirurgical
 - Plasmocytes exprimant IgG4 > 30-100/champ à fort grossissement
 - Sur biopsie
 - Plasmocytes exprimant IgG4 > 10-200/champ à fort grossissement
 - Ratio IgG4/IgG > 40%

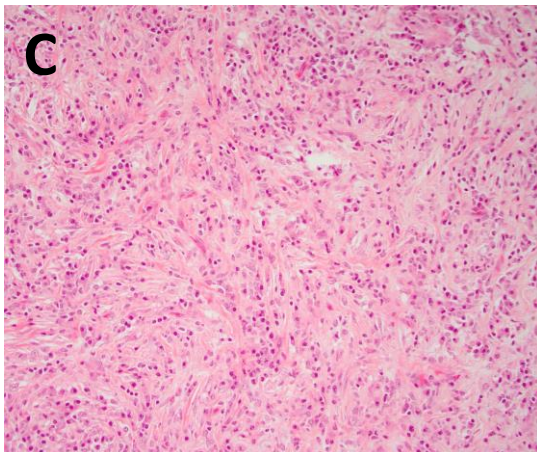
Histologie



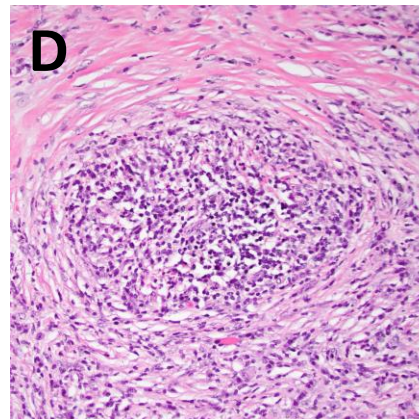
Infiltrat lympho-plasmocytaire



Immunohistochimie IgG4+



Fibrose storiforme



Phlébite oblitérante

Qui traiter?

- Tout patient symptomatique
- À considérer si:
 1. Persistance d'une masse à l'imagerie (ex: pancréas) pour évaluer réponse aux corticostéroïdes
 2. Persistance de bilan hépatique perturbé (ex: cholestase) chez patient avec cholangiopathie à IgG4
 3. Situations subcliniques pouvant mener à insuffisance d'organe sévère et irréversible.

Rémission spontanée

- 10-25% patients : rémission possible sans traitement médical, endoscopique ou chirurgical.
- Observation rapprochée sans traitement est possible chez certains patients.

Corticostéroïdes

- Première ligne de traitement pour l'induction d'une rémission
- Dose initiale de 0.6 à 0.8 mg/kg de prednisone pour 2-4 semaines
- Suivi de sevrage de 5 mg q2 semaines (total 3-6 mois)
- Considérer traitement de maintien chez patients à plus haut risque
 - Ex: retard de rémission radiologique, récurrences antérieures, atteinte des voies biliaires proximales, atteinte multi-organes, niveaux sériques d'IgG4 très élevés.
 - Dose 5 mg ou plus de prednisone pour durée ad 3 ans.
 - Récidive chez 57.9% vs 23.3% ($p=0.01$)

RCT (Japon) Gut 2017; 66: 487-494

Type 1 Autoimmune Pancreatitis in Europe: Clinical Profile and Response to Treatment

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2024;22:994–1004

- Étude rétrospective européenne de 735 patients avec PAI type 1
- Traitement d'induction avec prednisone > 0.4 mg/kg pas plus efficace que dose de < 0.4 mg/kg.
- Dose initiale pendant > 2 semaines pas plus efficace que < 2 semaines pour induire une rémission.
- Taux de rechute à 6 mois est indépendant de la durée du sevrage ainsi que de la dose cumulative totale de corticostéroïdes.

Azathioprine

- Dose 2-2.5 mg/kg
- Immunosupresseur utilisé chez 85% en premier choix.
- Risques: myélosuppression, toxicité hépatique, pancréatite, lymphome chez > 65 ans.

The clinical efficacy of azathioprine as maintenance treatment for autoimmune pancreatitis: a systematic review and meta-analysis

- Inclusion patients avec PAI soit sans réponse au traitement initial avec corticostéroïdes, échec de sevrage de corticostéroïdes ou avec rechute après sevrage complet de corticostéroïdes.
- 10 études incluses dans méta-analyse
- 346 patients traités avec AZA
- 19.2% rechutes dans groupe AZA, vs 29.8% sans AZA

Mycophenolate mofetil

- Étude chinoise, RCT, 69 patients avec maladie à IgG4
- Groupe 1: prednisone (0.6-0.8 mg/kg puis sevrage)
- Groupe 2: MMF 1-1.5 g/jour + prednisone (0.6-0.8 mg/kg puis sevrage)
- Taux réponse similaire à 1 mois
- Taux réponse favorisant combinaison MMF/corticos à 3,6,12 mois.
- Taux rémission 51% vs 76%
- Taux de récurrence dans 1^{ère} année: 40% vs 20.6%
- Absence d'effets secondaires sérieux

Autres immunosuppresseurs

- Méthotrexate
 - Très peu de données (séries cas 10 patients ou moins)
- Tacrolimus
 - Très peu de données
 - Niveau visé 5-7 ng/ml
- Cyclophosphamide
 - Étude RCT chinoise 102 pts (prednisone seule VS pred + cyclophosphamide)
 - 50-100 mg die
 - Rechutes sur 1 an: 39% vs 12%

Rituximab

- Ac monoclonal chimérique ciblant l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B.
- Dose initiale: 2 doses de 1000 mg IV à 2 semaines d'intervalle
- Si dose de maintien: 1000 mg IV q 6 mois

- Bilan initial pré-Tx

BILAN DE BASE INITIAL RECOMMANDÉ

- Formule sanguine complète (FSC)
- Sérologie hépatite B, C et VIH
- Signes vitaux

AUTRE BILAN À ENVISAGER

- Électrocardiogramme (ECG) (s'il est cliniquement indiqué, par exemple, en cas d'histoire familiale de cardiomyopathie ou pour éliminer une arythmie non diagnostiquée antérieurement)
- Hormone chorionique gonadotrope humaine (β -HCG) (femme en âge de procréer)
- Étude des populations lymphocytaires : CD 19 (B), CD 20 (B), CD3 (T) et CD4 (T)
- Immunoglobulines (dosage des IgG)

Rituximab Maintenance Therapy Reduces Rate of Relapse of Pancreaticobiliary Immunoglobulin G4-related Disease

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2018;16:1947–1953

- Étude rétrospective des 43 patients avec maladie à IgG4 pancréato-biliaire traité avec Rituximab à Mayo entre 2005-2015
- Taux rechute à 3 ans si induction seule: 45%
- Taux rechute à 3 ans si traitement maintien: 11%
- FDR associés à rechute:
 - jeune âge
 - niveau élevés de PALC pré-traitement ou qui restent anormaux malgré traitement
 - score d'activité de maladie à IgG4 élevé (IgG4-responder index)
- 6/43 patients ont eu infection dont 5/6 pendant phase de maintien.

Inebilizumab

- Anticorps monoclonal humanisé type IgG1
- Cible spécifiquement CD19
- Cause une déplétion rapide, profonde et durables des cellules B
- Approuvé depuis 2023 en traitement de la neuromyéélite optique
- Disponible pour maladie à IgG4 depuis juin 2025

Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease

Authors: John H. Stone, M.D., M.P.H., Arezou Khosroshahi, M.D., Wen Zhang, M.D., Ph.D., Emanuel Della Torre, M.D., Ph.D., Kazuichi Okazaki, M.D., Ph.D., Yoshiya Tanaka, M.D., Ph.D.  , J. Matthias Löhr, M.D., Ph.D.,  , for the MITIGATE Trial Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

Published November 14, 2024 | N Engl J Med 2025;392:1168-1177 | DOI: 10.1056/NEJMoa2409712

VOL. 392 NO. 12 | Copyright © 2024

N Engl J Med 2025;392:1168-77

- Étude de phase 3
- Multicentrique (80 centres, 22 pays)
- Randomisé-contrôlé vs placebo
- 135 patients avec maladie à IgG4, tous en crise aiguë, traités par corticostéroïdes depuis > 3 semaines
- Groupe inebilizumab: 300 mg IV J1, J15 et semaine 26
- Exclusion: immunosuppresseur

Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease

Authors: John H. Stone, M.D., M.P.H., Arezou Khosroshahi, M.D., Wen Zhang, M.D., Ph.D., Emanuel Della Torre, M.D., Ph.D., Kazuichi Okazaki, M.D., Ph.D., Yoshiya Tanaka, M.D., Ph.D. , J. Matthias Löhr, M.D., Ph.D., , for the MITIGATE Trial Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

Published November 14, 2024 | N Engl J Med 2025;392:1168-1177 | DOI: 10.1056/NEJMoa2409712

VOL. 392 NO. 12 | Copyright © 2024

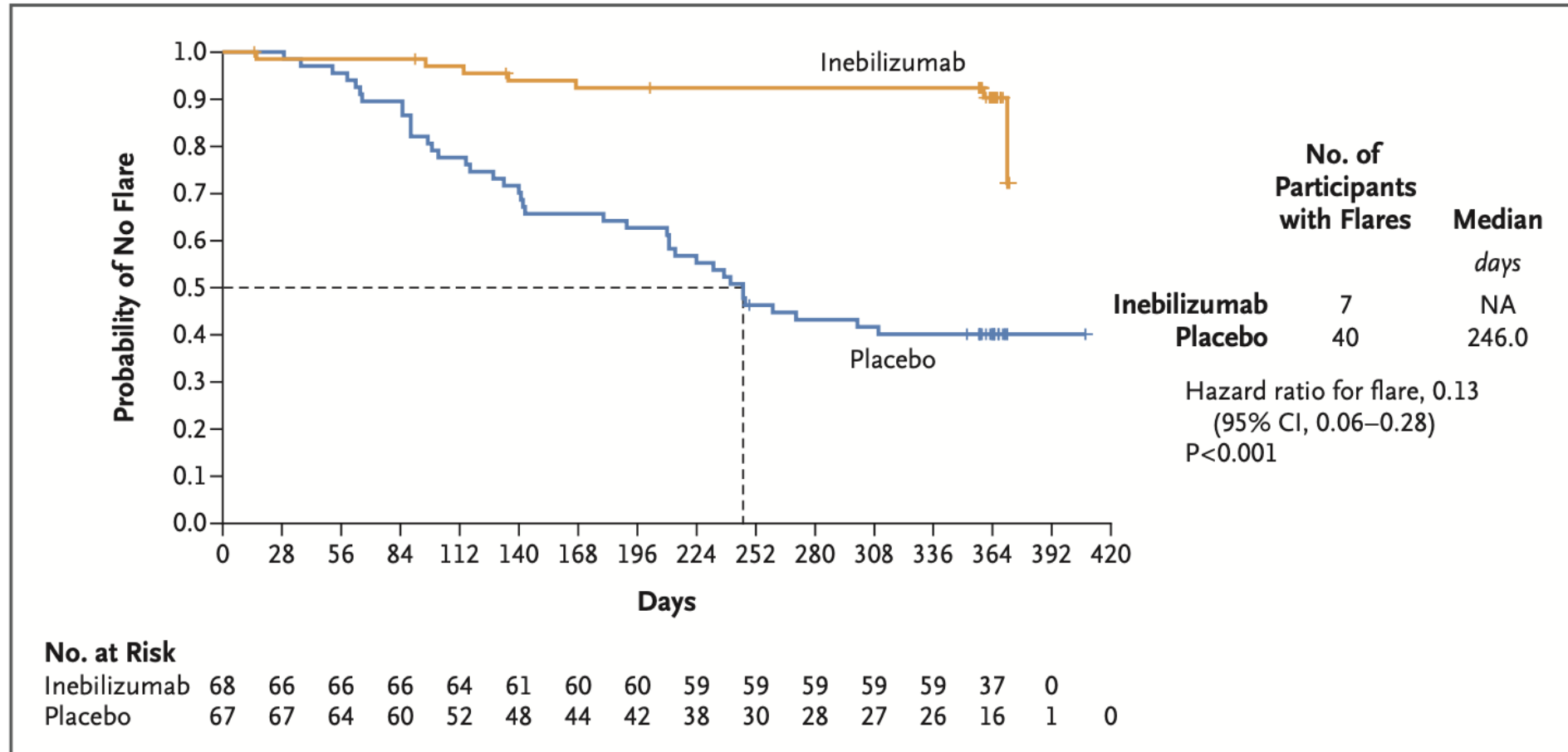
N Engl J Med 2025;392:1168-77

- Issue primaire: Taux annualisé de crise aiguë
- Issues secondaires: rémission complète sans corticostéroïdes

Résultats

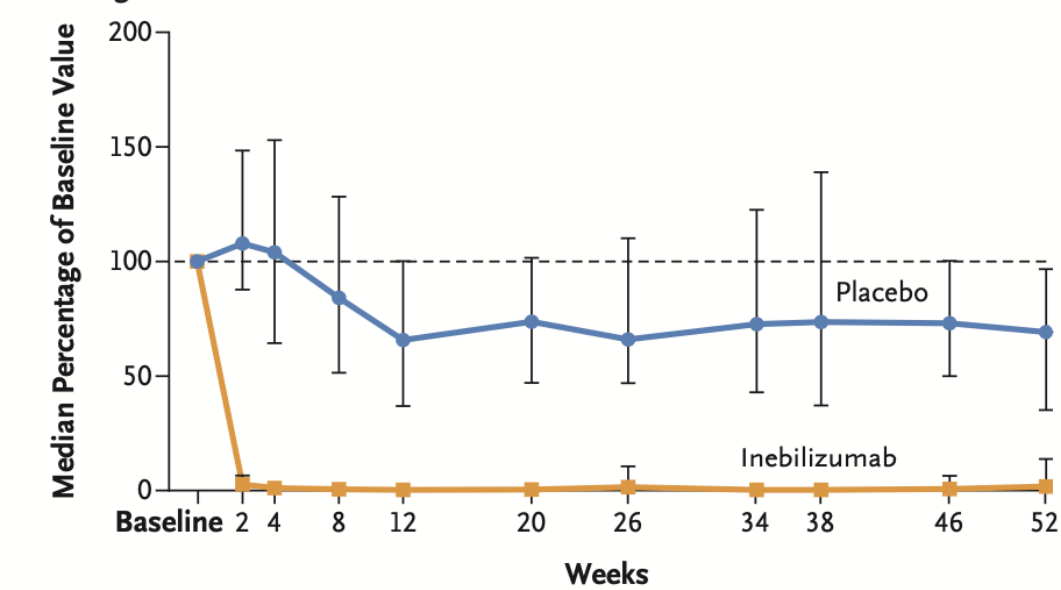
Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points (Full Analysis Population).				
End Point	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Effect vs. Placebo (95% CI)	P Value
Primary: time to first treated and adjudicated IgG4-related disease flare — no. (%)	7 (10.3)	40 (59.7)	0.13 (0.06–0.28)*	<0.001
Key secondary				
Annualized flare rate: treated and adjudicated IgG4-related disease flares — no. (95% CI)	0.10 (0.05–0.21)	0.71 (0.53–0.94)	0.14 (0.06–0.31)†	<0.001
Flare-free, treatment-free complete remission at wk 52 — no. (%)‡	39 (57.4)	15 (22.4)	4.68 (2.21–9.91)§	<0.001
Flare-free, glucocorticoid-free complete remission at wk 52 — no. (%)¶	40 (58.8)	15 (22.4)	4.96 (2.34–10.52)§	<0.001

Résultats



Résultats

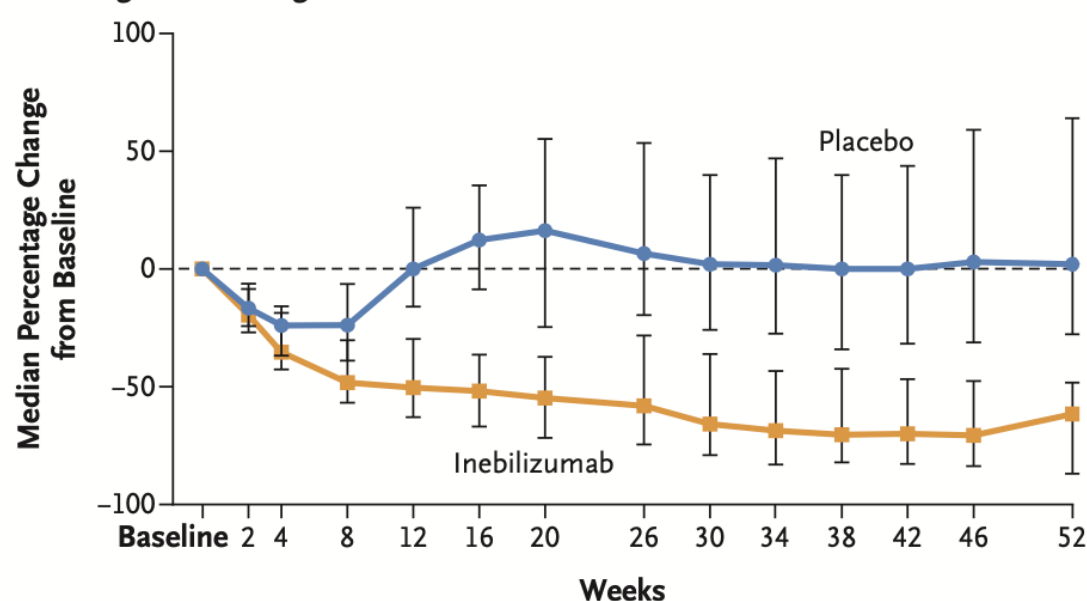
A Change in CD20+ B-Cell Counts from Baseline



No. at Risk

Placebo	57	52	49	49	44	45	44	48	45	46
Inebilizumab	61	50	35	31	35	41	29	34	33	37

B Change in Serum IgG4 Levels from Baseline



No. at Risk

Placebo	67	64	64	62	58	58	61	60	61	61	59	60	60
Inebilizumab	68	61	60	64	62	60	58	61	58	62	59	58	63

Prise en charge multidisciplinaire

- Gastroentérologie
- Rhumatologie
- Autres spécialités médicales selon les organes atteints
- Pathologistes
- Radiologistes (diagnostiques, intervention)
- Infirmières
- Pharmaciens

Conclusion

- Maladie multi-systémique avec innombrables modes de présentation clinique.
- Diagnostic reposant sur la clinique, l'imagerie et l'histologie.
- Corticostéroïdes restent le traitement initial de choix mais haut taux de récives.
- Agent biologiques (rituximab, inebilizumab) > immunosuppresseurs.
- Une prise en charge multidisciplinaire est essentielle.