



**HAL**  
open science

## Prise en charge des orbitopathies inflammatoires en médecine interne : nouvelles données issues de l'étude d'une série de 31 patients consécutifs

A. La Rosa, G. Elourimi, M. Zmuda, N. Cucherousset, S. Tran Ba, U. Warzocha, C. Larroche, T. Sené, F. Héran, O. Galatoire, et al.

### ► To cite this version:

A. La Rosa, G. Elourimi, M. Zmuda, N. Cucherousset, S. Tran Ba, et al.. Prise en charge des orbitopathies inflammatoires en médecine interne : nouvelles données issues de l'étude d'une série de 31 patients consécutifs. La Revue de Médecine Interne, 2020, 41, pp.800 - 808. 10.1016/j.revmed.2020.07.006 . hal-03493022

**HAL Id: hal-03493022**

**<https://hal.science/hal-03493022>**

Submitted on 15 Dec 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

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

A. La Rosa<sup>1</sup>, G. Elourimi<sup>1</sup>, M. Zmuda<sup>2</sup>, N. Cucherousset<sup>3</sup>, S. Tran Ba<sup>4</sup>, U. Warzocha<sup>1</sup>, C. Larroche<sup>1</sup>, T Sené<sup>5</sup>, F. Heran<sup>6</sup>, O. Galatoire<sup>2</sup>, R. Dhôte<sup>1,7,8</sup>, S. Abad<sup>1,7,8</sup>

<sup>1</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Avicenne, Service de Médecine Interne, Bobigny, France

<sup>2</sup>Fondation Adolphe De Rothschild, Service de Chirurgie OculoPlastique, Paris, France

<sup>3</sup>AP-HP, Hôpital Avicenne, Service d'Anatomopathologie, Bobigny, France

<sup>4</sup>AP-HP, Hôpital Avicenne, Service d'Imagerie, Bobigny, France

<sup>5</sup>Fondation Adolphe De Rothschild, Service de Médecine Interne, Paris, France

<sup>6</sup>Fondation Adolphe De Rothschild, Service d'Imagerie, Paris, France

<sup>7</sup>Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine SMBH, Bobigny, France

<sup>8</sup>Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, UMR1125, LI2P, Bobigny, France

Correspondance: Service de Médecine Interne, Hôpital Avicenne, AP-HP; Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Bobigny, France

Tel (33)148955352, Fax (33)148955450. Email : [sebastien.abad@aphp.fr](mailto:sebastien.abad@aphp.fr)

Mots clés: Inflammation orbitaire - Syndrome d'inflammation orbitaire idiopathique - Granulomatose avec polyangéite - Sarcoïdose - Maladie associée aux IgG4.

Keywords: Orbital inflammatory diseases - Idiopathic orbital inflammatory syndrome - sarcoidosis - granulomatosis with polyangiitis (GPA) - IgG4-related disease (IgG4-RD).

## RESUME (248 mots)

Propos: Nous rapportons une série de patients explorés en médecine interne pour une inflammation orbitaire (IO) depuis l'individualisation de la maladie à IgG4 (MAG4) en 2009.

Patients et Méthodes : Trente quatre patients ont été adressés consécutivement par un centre spécialisé où une biopsie orbitaire a été réalisée en cas de lésion accessible. Quatorze patients ont été exclus en cas de dossiers incomplets ou en raison de lymphomes, xanthogranulomatoses périorbitaires ou de maladie de Basedow. Ont été inclus les patients validant les critères d'une maladie systémique ou auto-immune (MS/AI), ou ayant un syndrome d'inflammation orbitaire idiopathique (SIOI) en l'absence d'étiologie. Du fait de similitudes histologiques avec la MAG4, un immunomarquage a été réalisé chez tous les patients avec un SIOI dont les prélèvements étaient disponibles. Ont été analysées les caractéristiques des patients inclus, leurs traitements et leurs profils évolutifs.

Résultats : Parmi les 22 patients inclus, 10 avaient une MS/AI d'expression orbitaire, 2 cas (9%) de sarcoïdose et 8 cas (36%) d'IO idiopathique reclassés en MAG4 (MOAG4), et finalement, 12 patients (54.5%) avaient un SIOI de présentation polymorphe, histologiquement documenté pour 10 d'entre eux. Si la rémission ne semblait pas dépendre du marquage IgG4, les patients ayant une MOAG4 bénéficiaient plus souvent d'un traitement de seconde ligne en complément de la corticothérapie comparé aux patients SIOI (50% vs 25%).

Conclusion : Après avoir éliminé les pathologies auto-immunes et en particulier une MOAG4, on pourra évoquer un SIOI dont les facteurs de réponse à la corticothérapie restent à déterminer.

ABSTRACT (245 words)

**Purpose:** To describe a case series of patients investigated in internal medicine for orbital inflammation (OI) since the individualization of the clinical entity of the IgG4-related orbital disease (IgG4 ROD).

**Patients and methods:** Thirty four patients were consecutively referred by a specialized center where orbital biopsy was performed when the lesion was surgically accessible. Fourteen patients were excluded in case of missing data or lymphoma, periocular xanthogranuloma or Graves' orbitopathy. Patients with systemic or auto-immune disease according to the international criteria, or presenting with idiopathic orbital inflammation syndrome (IOIS), were included. Knowing the histological similarities between IOIS and IgG4 ROD, immunohistochemical assessment of plasma cells for IgG4 positivity was performed for every patient with available biopsy. Clinical and biological characteristics, treatment and response to treatment of included patients are reported.

**Results:** Among 22 included patients, 10 presented with orbital manifestation of a systemic or autoimmune disease including 2 sarcoidosis (9%) and 8 (36%) cases of non specific OI which were reclassified in IgG4 ROD. Finally, IOIS of various clinicopathological presentation was diagnosed for 12 patients including 10 with histological documentation. Whereas relapse and resistance were not found to be related to IgG4 positivity (50% in both IOIS and IgG4 ROD groups), another treatment in addition to corticosteroids was more often necessary in IgG4 ROD patients (50%) than in IOIS patients (25%).

**Conclusion:** After ruling out auto-immune orbital diseases, especially IgG4 ROD, IOIS should be discussed. Factors conditioning the corticosteroid response are yet to be determined.

## 1. Introduction

Les orbitopathies inflammatoires regroupent les pathologies à l'origine d'une inflammation affectant primitivement toutes les structures de l'orbite, incluant ses annexes mais respectant les tissus situés à l'intérieur du globe oculaire [1].

Actuellement, l'inflammation orbitaire (IO) est considérée comme primaire lorsqu'elle est l'expression de maladies systémiques ou auto-immunes (MS/AI) prouvées ou apparentées [2]. Ces MS/AI d'expression ophtalmologique constituent l'alternative diagnostique principale en cas d'IO sans cause locale ou systémique, prenant anciennement le nom de pseudotumeur inflammatoire de l'orbite et plus récemment de syndrome d'inflammation orbitaire idiopathique (SIOI) [3,4].

Par ailleurs, l'orbite et ses annexes peuvent être le siège de pathologies à l'origine d'une réaction inflammatoire locale comme certaines maladies de surcharge, tumeurs solides ou lymphomes non hodgkiniens (LNH). De ce fait, ces pathologies sont considérées comme responsables d'une IO secondaire [2].

Peu de données ont été récemment publiées concernant l'exploration et le traitement des pathologies inflammatoires de l'orbite en médecine interne. Cette étude monocentrique a pour but de renseigner les pathologies mises en évidence à l'issue de l'enquête étiologique et de décrire l'évolution sous traitement des IO primaires, en particulier le SIOI dont certaines formes histologiques ont été reclassées en maladie associée aux IgG4 (MAG4) depuis sa description/individualisation en 2009 [5].

## 2. Matériel et Méthodes

### 2.1. Description des patients :

Entre Janvier 2009 et novembre 2018, 34 patients issus d'un centre de chirurgie oculoplastique spécialisé, ont été consécutivement pris en charge dans le service de médecine interne de

l'hôpital Avicenne pour l'exploration d'une IO évoluant depuis plus de 3 mois. Trois patients ont été exclus du fait d'informations manquantes lors de l'étude rétrospective des dossiers. Les patients dont l'IO était secondaire à une maladie de surcharge (amylose, syndrome de stockage de cristaux intra-histiocytaire), une histiocytose non langerhansienne (xanthogranulomatose périorbitaire associée à un asthme de révélation tardive) ou une pathologie néoplasique (LNH, cancer du sein) ont été exclus de l'analyse finale tout comme le patient dont l'orbitopathie basedowienne a été prise en charge en endocrinologie (Fig. 1).

## 2.2. Recueil des données

Les patients sélectionnés ont fait l'objet d'un recueil des données épidémiologiques cliniques, morphologiques et biologiques, obtenues en routine dans le cadre de la prise en charge dans notre centre. Ainsi, ont été systématiquement documentés âge, sexe et origine ethnique et chaque patient a bénéficié d'un examen clinique complet en plus de l'évaluation ophtalmologique initiale comprenant : mesure de l'acuité visuelle, examen orthoptique, champ visuel.

Une imagerie orbitaire a été systématiquement pratiquée en début de prise en charge puis au cours du suivi, généralement une IRM ou le cas échéant, un scanner orbitaire injecté. En plus de documenter le caractère inflammatoire des lésions orbitaires, ces examens morphologiques ont contribué à préciser les structures atteintes (muscles oculomoteurs, glande lacrymale et tissus adjacents, apex avec engainement du nerf optique, sclère, ou graisse orbitaire enfin, atteinte du nerf sous-orbitaire en cas d'élargissement de plus de 3 mm en IRM) ainsi que l'accessibilité à une éventuelle biopsie chirurgicale.

Les examens biologiques suivants ont été systématiquement réalisés dans le cadre de l'exploration à visée étiologique : numération-formule sanguine, ionogramme sanguin, enzymes hépatiques, créatininémie, C-Reactive Protein (CRP), fibrinogénémie, électrophorèse

des protéines sériques, étude du sédiment urinaire et dosage de la protéinurie, TSHus, anticorps anti-thyroïdiens, facteurs anti-nucléaires, anti-DNA natifs, anti-SSA/SSB, ANCA, dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sérique. Lorsqu'il avait été mesuré, le taux sérique d'IgG4 a également été relevé.

En l'absence d'orientation, les explorations complémentaires comprenaient au minimum un scanner thoraco-abdomino pelvien. Une biopsie des glandes salivaires accessoires était réalisée en cas de syndrome sec oculobuccal.

Enfin, les traitements administrés aux patients ayant une IO primaire ont été colligés, leurs effets en termes de rémission, rechute et résistance ainsi que la durée de suivi jusqu'à la dernière visite.

### 2.3. Analyse histologique

Lorsqu'ils étaient disponibles, les prélèvements orbitaires des patients ayant une IO étiquetée idiopathique ont été systématiquement relus et analysés par un expert indépendant (NC) après coloration à l'hématoxiline-éosine.

L'intensité des anomalies histologiques a été cotée selon l'échelle d'Andrew allant de 0 à 3, notamment pour la sclérose, les infiltrats lymphocytaire, plasmocytaire et histiocytaire, et l'hyperplasie folliculaire correspondant à une infiltration lymphoïde organisée en centres germinatifs [6]. La sclérose a été étiquetée « collagène » en cas d'architecture en lamelles et "storiforme" en cas de fibres à disposition radiaire. La présence (1) ou l'absence (0) de périphlébites (oblitérantes ou non) a également été renseignée. Ce système de cotation a été étalonné pour chacun des paramètres histologiques sus-cités à partir de lames témoins (Fig. 2). Celles-ci ont servi de référence pour établir les scores histologiques de chaque patient.

Les formes histologiques ont été classées selon la description de Mombaerts [7]. La présence de cellules géantes multinuclées au sein du tissu orbitaire caractérisait le sous-type



granulomateux tandis que la présence d'une inflammation au sein de la paroi des petits vaisseaux classait en forme vasculitique. En l'absence de ces deux sous-types inflammatoires, les patients ayant un score de fibrose de 1 ou moins étaient classés en IO de forme classique, et ceux avec un score de plus de 1, en IO de forme sclérosante.

Du fait de similitudes histologiques entre SIOI et MAG4, l'immunomarquage IgG4 des prélèvements orbitaires a été rétrospectivement réalisé chez tous les patients sous réserve de leur disponibilité.

Les lames ont bénéficié d'un immunomarquage automatisé par Benchmark XT (Ventana Medical Systems, Tucson, US) à la recherche d'une part d'IgG (anticorps polyclonal anti-IgG de lapin, Dako, Santa Clara, US, dilué à 1/5000 avec le protocole Ventana CC1), et d'autre part d'IgG4 (anticorps monoclonal monoclonal de lapin anti-humain IgG4, clone EP4420, GeneTex, Irvine, US, dilué à 1/2000 avec le protocole CC1). Les lames ont été traitées avec le kit de détection ultraview (Ventana Medical Systems) suivi de l'hématoxyline 2 (Ventana Medical Systems) et du réactif de bleuissement (Ventana Medical Systems). Le nombre moyen de plasmocytes ayant pris le marquage IgG4 dans 3 champs (grossissement x 40) a été utilisé pour estimer la densité de l'infiltrat inflammatoire marqué par IgG4 [8]. Les échantillons de tissu contenant par champ de haute puissance (hpf) plus de 10 plasmocytes marqués par IgG4 et ayant un ratio de plasmocytes IgG4/IgG total supérieur à 40% ont été notés comme positifs, conformément aux critères d'Umehara [9].

#### 2.4. Définitions :

L'IO était considérée comme l'expression d'une maladie systémique ou auto-immune (MS/AI) si les patients validaient les critères des classifications internationales.

Dans le cas de la MAG4, son diagnostic était probable selon les critères d'Umehara en présence d'un prélèvement orbitaire positif [9]. Les patients avaient une MAG4 définie s'ils présentaient

un critère supplémentaire : taux d'IgG4 sériques  $\geq 1.35$  g/l ou l'atteinte d'un autre organe cible après avoir éliminé les pathologies systémiques pouvant avoir les mêmes caractéristiques immunohistochimiques [9]. En cas de MAG4 s'exprimant par l'œil, nous avons utilisé la dénomination de maladie ophtalmologique associée aux IgG4 (MOAG4) proposée par Stone et al [10].

Enfin, les patients ne remplissant pas les critères de MS/AI (y compris ceux de la MAG4) étaient classés en SIOI soit histologiquement documentés, soit sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques et radiologiques en l'absence de données histologiques.

Par ailleurs, on définissait la rémission comme l'absence, l'arrêt de toute corticothérapie ou son maintien à une posologie inférieure à 10 mg/j d'équivalent prednisone, et ce en dehors de tout traitement immunosuppresseur conventionnel ou biologique (hydroxychloroquine non compris). La rechute au contraire était définie par la reprise ou la réascension de la corticothérapie au dessus de 10 mg/j. La résistance était définie par l'impossibilité de baisser la corticothérapie en dessous de 20 mg/j.

### 3. Résultats

Parmi les 22 patients avec une IO primaire, 10 (45%) d'entre eux avaient une IO liée à une MS/AI ou apparentée. En conséquence, 12 (55%) patients avaient une IO sans cause répondant à la définition de SIOI.

L'un des patients atteints de MS/AI avait une sarcoïdose révélée par une dacryoadénite unilatérale associée à une infiltration des muscles oculomoteurs. Son diagnostic a été retenu en présence d'adénopathies médiastinohilaires, d'une élévation de l'ECA sérique et de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse au sein de la glande lacrymale. La réponse à la corticothérapie a été immédiate et complète. Après un suivi de plus de 38 mois sans traitement, la patiente demeure en rémission.

Le deuxième cas de sarcoïdose a été diagnostiqué chez une femme de 37 ans ayant une dacryoadénite bilatérale dans le contexte d'adénopathies hilaires symétriques et de micronodules parenchymateux diffus au scanner thoracique. Six ans auparavant, un épisode oculaire similaire était survenu sans manifestation systémique associée. Le diagnostic de SIOI avait alors été retenu en présence d'une inflammation non spécifique de la glande lacrymale.

Les 8 autres patients atteints de MS/AI satisfaisaient aux critères d'une MOAG4 à l'issue de l'immunomarquage rétrospectif. Ils étaient âgés en moyenne de  $37 \pm 16$  ans (Min : 16, Max : 53), plutôt de sexe féminin (sex ratio H/F : 0.6), d'origine caucasienne (37,5%) ou d'Afrique noire, principalement (37,5%).

L'atteinte orbitaire était le plus souvent unilatérale (75%) et concernait principalement la glande lacrymale (62.5%) (Tableau 1).

Dans 100% des cas, les prélèvements orbitaires affichaient plus de 30 cellules immunomarquées/hpf et 25% d'entre eux atteignaient 100/hpf (Tableau 2). Six (75%) d'entre eux satisfaisant uniquement aux critères immunohistochimiques d'Umehara étaient reclassés en MOAG4 probable.

Pour les 2 autres, il s'agissait d'une forme définie de MOAG4 révélée par un œdème unilatéral de paupière supérieure associée à une exophtalmie dans un cas et une hypertrophie des glandes lacrymales dans l'autre. En plus d'un taux sérique d'IgG4  $\geq 1,35$  g/l, les manifestations systémiques associaient chez le premier patient, une éosinophilie sanguine  $\geq 10\%$ , un asthme et un engainement du nerf trijumeau et des racines nerveuses sur l'ensemble du rachis dorsolombaire et, chez le deuxième, un asthme, des adénopathies médiastinales et une pancréatite fibrosante.

Quatre (50%) d'entre eux avaient une MOAG4 considérée en rémission à l'issue du suivi (Fig. 3). Il s'agissait d'une forme classique et d'une forme sclérosante traitées par corticothérapie seule dans deux cas et d'une forme granulomateuse et d'une forme sclérosante considérées

comme non évolutives en l'absence de traitement (en dehors d'une biopsie-exérèse dans le dernier cas) et ce, au terme d'un suivi de 8 mois et 3 ans, respectivement. Deux patients ont bénéficié de méthotrexate en plus de la corticothérapie initiale. Chacun d'eux avait une MOAG4 de forme sclérosante. L'un était en rechute dans le contexte d'une séroconversion pour les ANCA de fluorescence périnucléaire et de spécificité anti-myélopéroxydase (MPO). Dans ce cas, l'addition de méthotrexate a permis d'arrêter la prednisone au bout de 12 mois. A ce jour, aucune rechute n'est survenue après 6 mois de monothérapie par méthotrexate. Dans l'autre cas, il s'agissait d'une orbitopathie corticorésistante dans le cadre d'une MOAG4 définie dont l'évolution sera favorable sous méthotrexate. Il faut également souligner l'efficacité de l'infliximab utilisé d'emblée chez un autre patient en situation de corticorésistance dans le cadre d'une inflammation orbitaire considérée initialement sans cause. Cette dernière sera rétrospectivement reclassée en MOAG4 probable dans le cadre de cette étude. Un dernier cas de corticorésistance liée à une MOAG4 probable de forme sclérosante a nécessité le recours à la radiothérapie. L'évolution sera finalement considérée comme défavorable en raison de séquelles invalidantes (exophtalmie, diplopie) justifiant la décompression orbitaire et l'énucléation.

Les 12 patients atteints de SIOI étaient principalement des femmes (sex ratio H/F 0.5), âgés en moyenne de  $39,75 \pm 15,2$  ans (Min : 16, Max : 62), d'origine caucasienne pour 58% d'entre eux. La localisation de l'atteinte était majoritairement unilatérale (75%) et concernait principalement la glande lacrymale, la graisse orbitaire et les muscles oculomoteurs (50%, 42% et 33% des cas, respectivement).

Comparés aux patients répondant aux critères d'Uméhara, les patients étiquetés SIOI avaient d'avantage de douleurs orbitaires (50% vs 12,5%), et moins d'exophtalmie (34% vs 75%) et diplopie (33% vs 62,5%). Quelle que soit son origine, l'atteinte orbitaire était caractérisée en IRM par un aspect iso-hypointense en T1 et iso-hyper T2 avec un réhaussement après injection

du produit de contraste. Néanmoins, l'atteinte du nerf sous-orbitaire était absente en cas de SIOI alors qu'elle se rencontrait chez 25% des patients ayant une MOAG4 (Tableau 1).

Dans 2 (16%) cas de SIOI, le diagnostic avait été retenu sur l'absence d'évolution vers une MAI/MS après un suivi de 15 mois et 3 ans, respectivement. Parmi les 22 patients étudiés, ces 2 (9.5%) patients étaient les seuls à n'avoir pas bénéficié de prélèvements histologiques, soit du fait d'un geste chirurgical jugé trop à risque, soit par échec de la biopsie.

L'infiltrat lymphocytaire était diffus chez 30% des patients SIOI biopsiés mais jamais en cas de MOAG4. L'infiltrat plasmocytaire était de faible intensité (grades I-II) chez 80% des patients SIOI alors que 87.5 % des patients MOAG4 avaient un grade III. Chez les patients SIOI, la fibrose était moins intense (20% grade III) et dépourvue d'aspect storiforme comparé aux patients ayant un immunomarquage IgG4 positif. Une périphlébite non oblitérante était moins fréquemment rencontrée en cas de SIOI (40% vs 75% dans le groupe MOAG4). L'hyperplasie folliculaire était moins marquée dans le groupe des patients SIOI (0% grade III contre 12.5% dans le groupe MOAG4). Si un des patients SIOI avait plus de 10 cellules marquées/ hpf, le ratio IgG4/IgG total était alors inférieur à 40%, critère excluant le diagnostic de MOAG4. Parmi les formes histologiques telles que décrites par Mombaerts et al. [7], on retrouvait chez les patients SIOI principalement la forme classique (5 patients, 50%), et un peu moins la forme sclérosante (4 patients, 40%), majoritairement rencontrée chez les malades ayant un immunomarquage IgG4 positif (75% des cas) (Tableau 2). Le diagnostic de granulomatose purement localisée à l'œil sera retenu avec un recul de plus de 30 mois chez un unique patient dont les prélèvements orbitaires étaient IgG4 négatifs. Elle s'exprimait sous la forme d'une dacryoadénite associée à une myosite.

La prise en charge thérapeutique des 12 patients avec SIOI a consisté à traiter l'un d'eux par AINS et à administrer chez les 11 autres (92%), une corticothérapie dosée de 0,5 à 1 mg/kg. Cette dernière était associée à de l'hydroxychloroquine dans un cas de rémission, et du

méthotrexate suivi d'infliximab chez un patient rechuteur ou d'azathioprine dans un cas de corticorésistance. Dans l'autre cas de corticorésistance, les lésions étaient considérées comme séquellaires après corticothérapie et aucun autre traitement n'avait été entrepris. Une biopsie exérèse a été d'emblée réalisée en association à une corticothérapie dans le cas d'une patiente qui évoluera vers la rémission. Néanmoins, un sevrage cortisonique complet a été obtenu chez 3 patients sans recourir aux immunosuppresseurs ou biothérapies malgré plusieurs rechutes (Fig. 4).

La corticorésistance a été exclusivement rencontrée en cas de SIOI histologiquement indéterminé. S'il y avait autant de cas de forme classique que sclérosante parmi les 4 patients rechuteurs, on retrouvait 3 cas de forme classique, 2 de forme sclérosante ainsi que l'unique cas de granulomatose orbitaire chez les 6 patients en rémission à l'issue de la corticothérapie ou du traitement par AINS. Enfin, si la proportion des patients en rémission ne différait pas selon le statut IgG4, les patients MOAG4 recevaient plus fréquemment une seconde ligne de traitement à la suite de la corticothérapie que les patients SIOI (50 vs 25%) (Tableau 1).

#### 4. Discussion

L'objectif principal de cette étude était de décrire la population de patients pris en charge pour une IO primaire dans un service de médecine interne depuis l'individualisation de la MAG4. Ainsi, comme dans notre précédente étude de 2012, des patients ayant un syndrome AAPOX, un LNH de bas grade, ou une maladie de Basedow ont été exclus en raison du caractère secondaire de leur inflammation [11]. Dans cette nouvelle étude, 2 types de maladie de surcharge liée à des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (amylose AL et crystal storing histiocytosis) ont grossi la liste des exclusions pour la même raison.

Entre 2009 et 2018, deux cas de sarcoïdose d'expression orbitaire ont été relevés. Il s'agissait de patientes ayant une atteinte médiatino-hilaire qui, dans un cas, était concomitante

d'une dacryoadénite et d'une myosite orbitaire unilatérales et dans l'autre, annoncée par une dacryoadénite bilatérale.

D'après la littérature, si l'atteinte de la glande lacrymale est fréquente en cas de sarcoïdose de l'orbite et de ses annexes (jusqu'à 63% des cas selon Dermici et al.), celle des muscles oculomoteurs est décrite comme rare (1.5% selon Mavrikakis et al.) [12,13]. Dans l'étude rétrospective de Dermici et al., colligeant 30 patients ayant une sarcoïdose orbitaire histologiquement prouvée, 70% d'entre eux avaient une atteinte systémique [12]. Elle précédait l'atteinte orbitaire dans 34% des cas où était révélée par cette dernière chez 27% d'entre eux, comme c'était d'ailleurs le cas de l'un de nos patients. Fait remarquable, seuls 2 patients (7%) avaient développé des manifestations systémiques après 9 et 131 mois de suivi [12]. Ainsi, ces données et le cas de notre patiente ayant développé une atteinte médiastinale 6 ans après les premières manifestations ophtalmologiques soulignent que le tableau de sarcoïdose peut se compléter tardivement.

La corticosensibilité et l'absence de corticodépendance rencontrées chez l'une de nos patientes sont conformes à ce que Demirci et al. avaient mis en évidence dans les formes orbitaires de sarcoïdose. En effet, si les 15 patients de leur série avaient répondu à la corticothérapie de première intention, un seul d'entre eux avait rechuté à l'arrêt [12].

Contrairement à notre précédente étude, aucun cas de granulomatose avec polyangéite (GPA) ni de syndrome de Gougerot-Sjogren (SGS) n'a été observé, en particulier sous la forme d'une dacryoadénite [11]. Cela est peu surprenant du fait de l'effectif réduit de notre cohorte et surtout, à la lumière de données récentes, de la faible prévalence du SGS en cas de dacryoadénite isolée et de la rareté de ce type d'IO au cours de la GPA [14,15,16].

Parmi les causes d'IO primaire, la MOAG4 en est une que l'on évoque depuis son individualisation en 2009 [5]. Du fait de similitudes histologiques avec les formes d'IO non spécifique, la MOAG4 constitue l'un des principaux diagnostics différentiels du SIOI. Grâce à

la réalisation d'un immunomarquage IgG4 systématique, ce qui n'avait pas été réalisé dans la précédente étude de 2012, nous avons pu clairement distinguer ces deux entités dans la présente étude. Sont désormais classés en MOAG4 selon les critères d'Uméhara environ 40% des 20 patients qui auraient été classés SIOI à l'époque. Cette proportion est concordante avec celles retrouvées par bon nombre d'études histologiques réalisées à grande échelle et utilisant les mêmes critères de classification : Sa et al. (11/24 ; 46%), Kubota et al. (10/24 patients; 42%) et Deschamps et al. (10/25 patients; 40%), et avec celle de la cohorte française SIOI (13/34, 37%) [17-20,28]. Cependant, elle est supérieure à celle de Andrew et al. (18/65 patients; 27,7%) mais inférieure à celle retrouvée dans l'étude de Plaza et al. (11/21, 52%) où le critère de classification le plus stringent, à savoir le ratio IgG4/IgGG  $\geq$  40%, n'est pas utilisé [19,21-23]. Depuis la publication princeps d'Umehara et al. [9], différents seuils de positivité immunohistochimique ont été proposés pour définir l'atteinte ophtalmologique liée à la MAG4. Afin de se passer du ratio d'immunoglobulines techniquement difficile à établir, le seuil initialement de 10 cellules/hpf, a été relevé à 30 cellules/hpf voire jusqu'à 100 cellules/hpf selon le consensus de 2012 [24,25]. Dans notre étude, 2 (25%) patients atteignaient ce seuil de 100 cellules/hpf, ce qui est en conformité avec les faibles proportions de patients satisfaisant également ce critère dans les autres séries de 0 à 19% [20,21,23].

Dans la présente étude, si les patients satisfaisant aux critères d'Uméhara présentaient des différences cliniques avec ceux ayant un SIOI en termes d'exophtalmie ou de diplopie, ils ne s'en distinguaient pas par les atteintes les plus fréquemment décrites ; celles de la glande lacrymale et la bilatéralité des atteintes [26]. Comme attendu, l'élargissement des branches du nerf trijumeau était retrouvé en IRM uniquement en cas de marquage positif pour IgG4 [26,27]. Conformément à ce qui a été récemment décrit dans la littérature, l'un de nos patients ayant une atteinte du nerf trijumeau avait un taux sérique d'IgG4 élevé ainsi qu'une éosinophilie [28]. Comme évoqué par Andrew et al., la fréquence des symptômes sinusiens et respiratoires



(asthme notamment) était également relativement plus importante dans cette sous-population à taux élevé d'IgG4 [29].

En accord avec les données récentes d'une analyse systématique de la littérature, nos patients ayant une MOAG4 traités par corticoïdes nécessitaient dans deux tiers des cas le recours à un traitement supplémentaire, principalement des immunosuppresseurs conventionnels comme le méthotrexate, parfois la radiothérapie voire une biothérapie [30]. Dans ce dernier cas, il ne s'agissait pas du rituximab utilisé chez 57 des 95 patients MOAG4 colligés, mais de l'infliximab utilisé avec succès en situation de corticorésistance chez un unique patient dont le statut IgG4 n'était pas connu au moment du traitement [30]. Par ailleurs, un de nos patients semblait avoir guéri du seul fait de la biopsie exérèse. Une étude rétrospective réalisée chez 15 patients MOAG4 ayant pour 7 d'entre eux une dacryoadénite bilatérale, a récemment montré que l'exérèse première des lésions facilement accessibles s'accompagnait d'un taux de rechute peu élevé (13% des cas) [31].

Chez un autre de nos patients, la rechute sous prednisone d'une masse intra-orbitaire IgG4+ dans le contexte d'une séroconversion pour des ANCAp de type anti-MPO a fait suspecter une vascularite sous-jacente. La découverte d'ANCA dans le contexte d'une MOAG4 histologiquement prouvée a été décrite à 4 reprises dans la littérature [32-35]. L'atteinte ophtalmologique accompagnait celle des glandes salivaires et de la muqueuse nasale chez l'un des patients, et de l'hypophyse chez un autre [34,35]. Excepté le cas d'un patient ayant une sclérite isolée, la MOAG4 coexistait chez les 3 autres avec une vascularite à ANCA d'isotypes IgG1/IgG4, de fluorescence périnucléaire ou cytoplasmique et de spécificité anti-MPO ou anti-PR3, respectivement. Fait remarquable, les lésions de vascularite était de localisation différente de celles caractérisant la MOAG4. Plus précisément, des abcès à polynucléaires neutrophiles voire des granulomes pouvaient être mis en évidence au sein parenchyme pulmonaire dans 3 cas [32,34,35], une vascularite leucocytoclasique avec nécrose fibrinoïde au sein du tissu cutané

dans 2 cas [34,35] ou des nerfs périphériques dans un seul cas [34]. Parmi 10 patients ayant été biopsiés dans le contexte d'une vascularite à ANCA, Danlos et al. montrent chez 2 d'entre eux l'existence d'un chevauchement histologique au sein d'un même organe. Dans les 2 cas, il s'agissait de patients atteints de GPA d'expression orbitaire et pour lesquels la biopsie mettait en évidence au sein du tissu orbitaire la coexistence de granulomes, vasculite et infiltrats de lymphoplasmocytes avec soit un ratio IgG4/IgG total supérieur à 40%, soit un taux de cellules marquées par IgG4 de 60/ hpf [36].

Chacun des 4 patients décrits dans la littérature avec une MOAG4 associée à des ANCA avait été traité par une association de corticostéroïdes et de méthotrexate ou rituximab selon la sévérité de l'atteinte organique [32-35]. Dans le cas de notre patiente où des ANCAp anti-MPO apparaissent à l'occasion d'une rechute de MOAG4, l'obtention de sa rémission durable après addition de méthotrexate renforce l'hypothèse de l'association avec une vascularite à ANCA.

En ce qui concerne le SIOI, les données épidémiologiques sont concordantes avec les données de Plaza et al. [23] et la cohorte nationale SIOI [20], à savoir un diagnostic posé durant la quatrième décennie chez une majorité de patients caucasiens ayant des localisations unilatérales (16/21 patients de la cohorte française), principalement lacrymales (10/21) et graisseuses (13/21) [20-23].

Si la proportion des patients SIOI non biopsiés a drastiquement diminué en comparaison avec la série de 2012 (33% de forme indéterminée), la répartition des types histologiques est similaire (50% forme classique, 50% forme sclérosante) [11].

Un de nos patients ayant une IO de forme granulomateuse a finalement été classé SIOI dans la mesure où son suivi de plus de 30 mois n'avait pas permis d'identifier de cause sous-jacente. Cependant, le dernier consensus d'experts datant de 2017 considère que la présence de vasculite ou de granulomes exclue généralement le diagnostic d'IO idiopathique car possiblement annonciatrice d'une maladie systémique [37]. D'ailleurs, le cas de notre patiente dont la

sarcoïdose sera diagnostiquée 6 ans après le début des signes ophtalmologiques en est un exemple.

Quant à la réponse thérapeutique, par comparaison avec l'étude de 2012, moins de patients SIOI ont eu recours à une ou plusieurs lignes de traitement en supplément de la corticothérapie (25% contre 43% dans la cohorte de 2012). Il est envisageable d'expliquer cette diminution par la distinction diagnostique opérée par l'immunomarque IgG4 systématique des prélèvements orbitaires. En effet, les formes IgG4+ nécessitant davantage le recours à un traitement supplémentaire comparé aux formes IgG4- (50% vs 25%), étaient classées en SIOI dans l'étude de 2012 [11].

Notre étude est cependant limitée par plusieurs biais : son caractère rétrospectif et monocentrique, l'effectif réduit et surtout le biais de sélection des patients ayant eu une biopsie orbitaire. En effet, aucune recommandation concernant les indications de la biopsie n'a été à ce jour validée [38]. Dans la pratique, la biopsie est réalisée selon une balance entre le bénéfice diagnostique et le risque iatrogène. De ce fait, sa réalisation dépend pour beaucoup de la maîtrise technique du centre chirurgical où le patient a été pris en charge. Enfin, la durée de suivi des patients dépendant de leur statut histologique constitue également un biais dans l'analyse de leur évolution sous traitement.

## 5. Conclusion

Cette cohorte rétrospective rapporte l'expérience récente d'un service de médecine interne dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints d'IO. Parmi les IO primaires, si le SIOI demeure une entité majoritaire, la MOAG4 compte pour 36% des étiologies dans la présente série. Aussi l'enquête étiologique doit désormais exclure cette nouvelle entité avant de retenir le diagnostic d'une maladie aux caractéristiques histologiques proches, le SIOI.

Les caractéristiques épidémiologiques des patients ayant un SIOI demeurent sensiblement identiques à ceux de notre série initiale. La valeur pronostique du sous-type histologique notamment de la forme sclérosante reste à déterminer.

L'expression de la MOAG4 proche de celle du SIOI incite à proposer la biopsie chirurgicale avec marquage IgG4 systématique dès que possible, d'autant que le dosage sérique de l'immunoglobuline est peu sensible.

Cette étude rétrospective réalisée sur un échantillon de petite taille ne permet pas d'individualiser des profils évolutifs différents selon l'immunomarquage IgG4. Pour ce faire, il pourrait être intéressant d'analyser les données de la cohorte multicentrique française SIOI dont la phase prospective s'est terminée en juillet 2017.

Word count : 4352/4500

Conflit d'intérêts : Aucun

## Références

- [1]. Lutt JR, Lim LL, Phal PM, Rosembaum JT. Orbital inflammatory disease. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:207-22.
- [2]. Mombaerts I, Rose JE, Garrity JA. Orbital inflammation : biopsy first. *Survey Ophthalmol* 2016;61:664-9.
- [3]. Rootman J: Orbital inflammatory disease: classification and new insights. In Rootman J, ed. *Orbital disease: Present status and future challenges*. Boca Raton: WB Taylor and Francis Group 2005:1-15.
- [4]. Swamy BN, McCluskey P, Nemet A Crouch R, Martin P, Bengner R., et al. Idiopathic orbital inflammatory syndrome: clinical features and treatment outcomes. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1667-70.
- [5]. Masaki Y, Dong L, Kurose N. Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome : analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1310-5.
- [6]. Andrew NH, Sladden N, Kearney DJ, Selva D. An analysis of IgG4-related disease (IgG4-RD) among idiopathic orbital inflammations and benign lymphoid hyperplasias using two consensus-based diagnostic criteria for IgG4-RD. *Br J Ophthalmol* 2015;99:376-81.
- [7]. Mombaerts I, Goldschmeding R, Schlingemann RO, Koornneef L. What is orbital pseudotumor ? *Surv Ophthalmol* 1996;41:66-78.
- [8]. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.
- [9]. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.

- [10]. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3061-7.
- [11]. Abad S, Badelon I, Le Toumelin P, Warzocha U, Gambier N, Larroche C, et al. Prise en charge de l'inflammation orbitaire en Médecine Interne : A propos d'une série de 29 patients consécutifs. *Rev Med Interne* 2012;33:69-75.
- [12]. Demirci H, Christianson MD. Orbital and adnexal involvement in sarcoidosis: analysis of clinical features and systemic disease in 30 cases. *Am J Ophthalmol* 2011;151:1074-80.e1.
- [13]. Mavrikakis I, Rootman J. Diverse clinical presentations of orbital sarcoid. *Am J Ophthalmol* 2007;144:769-75.
- [14]. Ungprasert P, Crowson CS, Cartin-Ceba R, Garrity JA, Smith WM, Specks U, et al. Clinical characteristics of inflammatory ocular disease in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1763-70.
- [15]. Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, Brezin AP, Delair E, Guillevin L. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: A retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:507-14.
- [16]. Tang SX, Lim RP, Al-Dahmash S, Blyadon SM, Cho RI, Choe CH, et al. Bilateral lacrimal gland disease: clinical features of 97 cases. *Ophthalmology* 2014;121:2040-6.
- [17]. Sa HS, Lee JH, Woo KI & Kim YD. IgG4-related disease in idiopathic sclerosing orbital inflammation. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1493-7.
- [18]. Kubota T, Moritani S, Katayama M, Terasaki H. Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder. *Arch Ophthalmol* 2010;128:577-84.
- [19]. Deschamps R, Deschamps L, Depaz R, Coffin-Pichonnet S, Belange G, Jacomet PV, et al. High prevalence of IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder in 25 patients with orbital inflammation: a retrospective case series. *Br J Ophthalmol* 2013;97:999-1004.

- [20]. Abad S, Martin A, Héran F, Cucherousset N, Mouriaux F, Héron E et al. IgG4-related disease in patients with idiopathic orbital inflammation syndrome: data from the French SIOI prospective cohort, *Acta Ophthalmologica* 2019;97:e648-56.
- [21]. Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, Sato M, Yamadori I, Tanaka T, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int* 2008;58:465-70.
- [22]. Andrew NH, Kearney D, Sladden N, McKelvie P, Wu A, Sun MT et al. Idiopathic dacryoadenitis: clinical features, histopathology, and treatment outcomes. *Am J Ophthalmol* 2016;163:148-53.
- [23]. Plaza JA, Garrity JA, Dogan A, Ananthamurthy A, Witzig TE, Salomao DR. Orbital inflammation with IgG4-positive plasma cells: manifestation of IgG4 systemic disease. *Arch Ophthalmol* 2011;129:421-8.
- [24]. Mombaerts I, Rose JE, Garrity JA. Orbital inflammation: biopsy first. *Survey Ophthalmol* 2016;61:664-9.
- [25]. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.
- [26]. Wu A, Andrew NH, McNab AA, Selva D. IgG4-related ophthalmic disease: pooling of published cases and literature review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:27.
- [27]. Hardy TG, McNab AA, Rose GE. Enlargement of the infraorbital nerve: an important sign associated with orbital reactive lymphoid hyperplasia or immunoglobulin G4-related disease. *Ophthalmology* 2014;121:1297-303.
- [28]. Kubota T, Katayama M, Nishimura R, Moritani S. Long-term outcomes of ocular adnexal lesions in IgG4-related ophthalmic disease. *Br J Ophthalmol* 2020;104:345-9.
- [29]. Andrew N, Kearney D, Selva D. IgG4-related orbital disease: a meta-analysis and review. *Acta Ophthalmol* 2013;91:694-700.

- [30]. Detiger SE, Karim AF, Verdijk RM, van Hagen PM, van Laar JAM, Parideans D. The treatment outcomes in IgG4-related orbital disease: a systematic review of the literature. *Acta Ophthalmol* 2019;97:451-9.
- [31]. Ominato J, Oyama T, Cho H, Shiozaki N, Umezu H, Takizawa J, et al. The natural course of IgG4-related ophthalmic disease after debulking surgery: a single-centre retrospective study. *BMJ Open Ophthalmol* 2019;4: e000295.
- [32]. Della-Torre E, Lanzillotta M, Campochiaro C, Bozzalla E, Bozzolo M, Bandiera A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in IgG4-related disease : A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4633.
- [33]. Paulus YM, Cockerham KP, Cockerham GC, Gratzinger D. IgG4-positive sclerosing orbital inflammation involving the conjunctiva: a case report. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20:375-7.
- [34]. Hanioka Y, Yamagami K, Yoshioka K, Nakamura T, Kishida M, Nakamura T, et al. Churg-Strauss syndrome concomitant with chronic symmetrical dacryoadenitis suggesting Mikulicz's disease. *Intern Med* 2012;51:2457-61.
- [35]. Alexandraki KI, Kaltsatou M, Chatzellis E, Goules AV, Boutzios G, Kolomodi D et al. Hypophysitis in IgG4-related disease associated with p-ANCA vasculitis. *Am J Med* 2016;129:25-7.
- [36]. Danlos FX, Rossi GM, Blockmans D, Emmi G, Kronbichler A, Durupt S, et al; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2017;16:1036-43.
- [37]. Mombaerts I, Bilyk JR, Rose GE, McNab AA, Fay A, Dolman PJ, et al. Consensus on Diagnostic Criteria of Idiopathic Orbital Inflammation Using a Modified Delphi Approach. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:769-76.



[38]. Mombaerts I, Ramberg I, Coupland SE, Heegaard S. Diagnosis of orbital mass lesions : clinical radiological, and pathological recommendations. *Surv Ophthalmol* 2019;64:741-56.

## Légende des tableaux et figures

**Tableau 1 :** Comparaison des caractéristiques clinicobiologiques des patients présentant un syndrome d'inflammation orbitaire idiopathique (SIOI) et une maladie orbitaire associée aux IgG4 (MOAG4)

**Tableau 2 :** Comparaison des caractéristiques histologiques des patients présentant un syndrome d'inflammation orbitaire idiopathique (SIOI) et une maladie orbitaire associée aux IgG4 (MOAG4)

ND : non déterminé.

**Figure 1.** Diagramme de flux

**Figure 2.** Classification immunohistologique des patients ayant un syndrome d'inflammation orbitaire idiopathique (A1-A8).

L'intensité de la fibrose, de l'infiltrat lymphoplasmocytaire ou histiocytaire, ainsi que celle de l'hyperplasie folliculaire ont été cotées de I à III en utilisant comme références des lames témoins d'un précédent travail (Abad S et al. IgG4-related disease in patients with idiopathic orbital inflammation syndrome: data from the French SIOI prospective cohort, Acta Ophthalmologica 2019;97:e648-56) :

- A1 (HES X400) : infiltrat histiocytaire dense (grade III) organisé en granulome non caséux
- A2 (immunomarquage X400) : infiltrat lymphoplasmocytaire de grade III avec un nombre de cellules immunomarquées par IgG4 de plus de 100/ champ de haute affinité chez un patient ayant une forme définie de maladie associée aux IgG4 (MAG4)
- A3 (HES X40) : infiltrat lymphocytaire léger (grade I) et diffus sans fibrose ni histiocytes (grade 0)
- A4 (immunomarquage IgG4 X400) : infiltrat lymphocytaire avec marquage IgG4 négatif
- A5 (HES X200) : infiltrat lymphocytaire (grade III) réalisant un follicule lymphoïde à centre germinatif
- A6 (HES X200) : fibrose storiforme de grade II
- A7 (HES X200) : fibrose collagène de grade III
- A8 (HES X400) : phlébite non oblitérante

**Figure 3.** Évolution des patients présentant une maladie orbitaire associée aux IgG4 (MOAG4) sous traitement

**Figure 4.** Évolution des patients présentant un syndrome d'inflammation orbitaire idiopathique (SIOI) sous traitement

Patients adressés pour orbitopathies inflammatoires depuis 2009  
(n=31)

Informations manquantes  
(n=3)

Dossiers examinés  
(n= 31)

Néoplasies:  
- LNH B (n=1)  
- LNH T (n=1)  
- Cancer du sein (n=1)

Xanthogranulomatose périorbitaires avec asthme de révélation tardive «syndrome AAPOX»  
(n=3)

Inflammations orbitaires primaires  
→ critère d'inclusion  
(n=22)

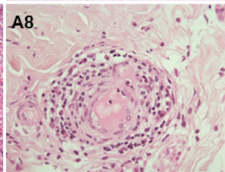
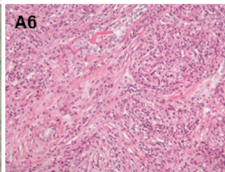
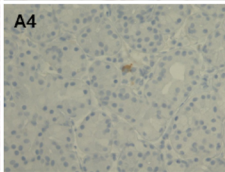
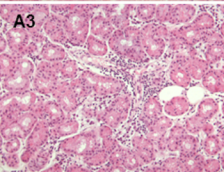
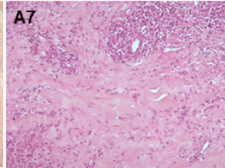
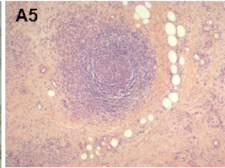
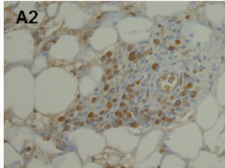
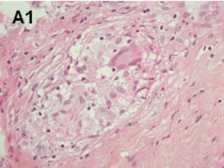
Maladie de Basedow  
(n=1)

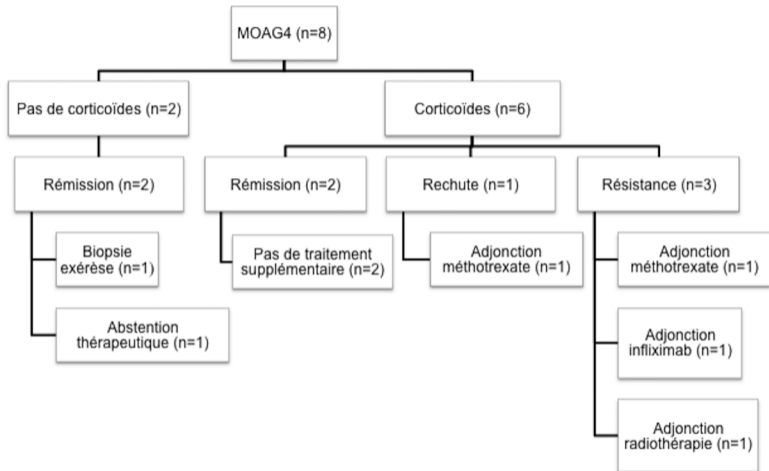
Maladies de surcharge:  
- Dépôts de cristaux au sein des histiocytes (n=1)  
- Amylose immunoglobulinique (n=1)

Sarcoïdose  
(n=2)

Maladie ophtalmologique associée aux IgG4 (MOAG4)  
(n=8)

Syndrome d'inflammation orbitaire idiopathique (SIOI)  
(n=12)





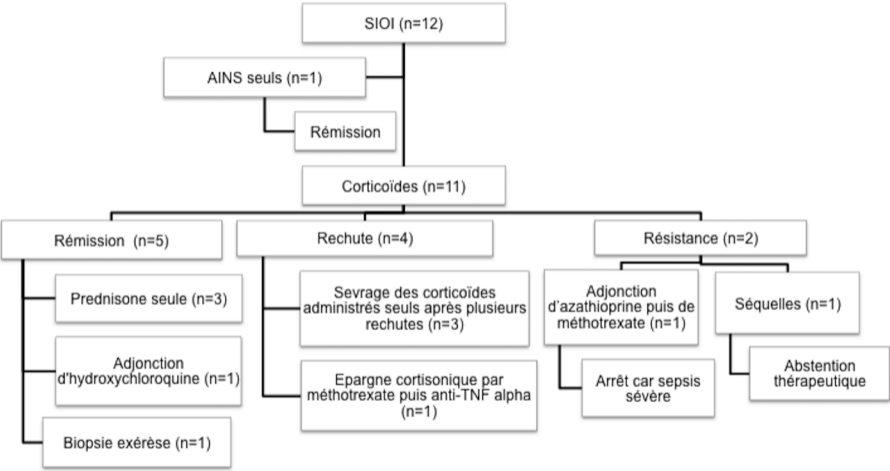


Tableau 1: Comparaison des caractéristiques clinicobiologiques des patients présentant un syndrome d'inflammation orbitaire idiopathique (SIOI) et une maladie orbitaire associée aux IgG4 (MOAG4)

	SIOI (n=12)	MOAG4 (n=8)
<i>Age au diagnostic (moyenne en années ± écart type)</i>	39,75 ± 15,2	37 ± 16,0
<i>Sex-ratio H/F</i>	0,5	0,6
<i>Durée de suivi (moyenne en années ± écart type)</i>	3,7 ± 3,7	2,2 ± 2,0
<b>Origine ethnique n(%)</b>		
Caucasien	7 (58,3)	3 (37,5)
Nord africain	1 (8,3)	1 (12,5)
Noir africain	3 (25,0)	3 (37,5)
Asiatique	1 (8,3)	1 (12,5)
Latino-américain	0 (0)	0 (0)
<b>Type d'atteinte n(%)</b>		
Atteinte unilatérale	9 (75)	6 (75)
Glande lacrymale	6 (50)	5 (62,5)
Muscles oculomoteurs	4 (33,3)	3 (37,5)
Graisse orbitaire	5 (41,7)	4 (50)
Rétro-orbitaire (sinus caverneux)	2 (16,7)	1 (12,5)
Apex	2 (16,7)	1 (12,5)
Elargissement du nerf infra ou supra-orbitaire ≥ 3mm en IRM	0 (0)	2 (25)
<b>Symptomatologie clinique n(%)</b>		
Douleur orbitaire	6 (50)	1 (12,5)
Œdème palpébral	8 (0)	4 (50)
Ptosis	3 (25)	2 (25)
Hypertrophie lacrymale	4 (33,3)	3 (37,5)
Exophtalmie	4 (33,3)	6 (75)
Diplopie	4 (33,3)	5 (62,5)
Rétraction	1 (8,3)	0 (0)
<b>Complications n(%)</b>		
Chémosis	0 (0,0)	2 (25)
Episclérite	1 (8,3)	0 (0)
Neuropathie optique	2 (16,7)	1 (12,5)
<b>Marqueurs biologiques et autres n(%)</b>		
ANA ≥ 1/320 <sup>ème</sup>	1 (8,3)	1 (12,5)
Ac anti-TPO ≥ 2N	0 (0)	0 (0)
Hypergammaglobulinémie polyclonale	1 (8,3)	4 (50)
Taux sérique IgG4 > 1,35 g/l	0 (0)	2 (25)
ANCA	0 (0)	1 (12,5)
Hyperéosinophilie	1 (8,3)	1 (12,5)
Sialadénite Chisholm III ou IV	1 (8,3)	1 (12,5)
Symptômes respiratoires (Asthme)	0 (0)	3 (37,5)
Symptômes sinusiens	2 (16,7)	1 (12,5)
<b>Traitements utilisés n(%)</b>		
Aucun	0 (0)	1 (12,5)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	1 (8,3)	0 (0)
Prednisone	11 (91,7)	6 (75)
Hydroxychloroquine	1 (8,3)	0 (0)
Méthotrexate	2 (16,7)	2 (25)
Azathioprine	1 (8,3)	0 (0)
Infliximab	1 (8,3)	1 (12,5)
Biopsie exérèse	1 (8,3)	1 (12,5)
Radiothérapie	0 (0)	1 (12,5)
<b>Protocole thérapeutique n(%)</b>		
Abstention	0 (0)	1 (12,5)
Biopsie exérèse chirurgicale seule	0 (0)	1 (12,5)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens seuls	1 (8,3)	0 (0)
Prednisone seule	8 (66,7)	2 (25)
Prednisone + hydroxychloroquine	1 (8,3)	0 (0)
Prednisone + autre(s) ligne(s) de traitement	3 (25)	4 (50)
+ 1 ligne de traitement		
Méthotrexate	0	2
Infliximab	0	1
Radiothérapie	0	1
Biopsie exérèse chirurgicale	1	0
+ 2 lignes de traitement		
Méthotrexate puis azathioprine	1 (8,3)	0 (0)
Infliximab + méthotrexate	1 (8,3)	0 (0)
<b>Profils évolutifs n(%)</b>		
Rémission	6 (50)	4 (50)
Rechute	4 (33,3)	1 (12,5)
Résistance	2 (16,7)	3 (37,5)

**Tableau 2 :** Comparaison des caractéristiques histologiques des patients présentant un syndrome d'inflammation orbitaire idiopathique (SIOI) et une maladie orbitaire associée aux IgG4 (MOAG4)

	SIOI avec histologie (n=10)	MOAG4 (n=8)
<i>Sous types histologiques n (%)</i>		
Classique	5 (50)	1 (12,5)
Sclérosant	4 (40)	6 (75)
Granulomateux	1 (10)	1 (12,5)
<i>Infiltrat lymphocytaire diffus n (%)</i>		
Absent	7 (70)	8 (100)
Grade I	2 (20)	0 (0)
Grade II	1 (10)	0 (0)
Grade III	0 (0)	0 (0)
<i>Infiltrat plasmocytaire n (%)</i>		
Absent	1 (10)	0 (0)
Grade I	1 (10)	0 (0)
Grade II	7 (70)	1 (12,5)
Grade III	1 (10)	7 (87,5)
<i>Fibrose collagène n (%)</i>		
Absente	3 (30)	0 (0)
Grade I	2 (20)	2 (25)
Grade II	3 (30)	3 (37,5)
Grade III	2 (20)	3 (37,5)
<i>Périphlébite non oblitérante n (%)</i>		
Absente	3 (30)	0 (0)
Présente	4 (40)	6 (75)
ND	3 (30)	2 (25)
<i>Infiltrat histocytaire n (%)</i>		
Absent	3 (30)	1 (12,5)
Grade I	4 (40)	5 (62,5)
Grade II	1 (10)	1 (12,5)
Grade III	1 (10)	1 (12,5)
ND	1 (10)	0 (0)
<i>Hyperplasie folliculaire n (%)</i>		
Absent	5 (50)	3 (37,5)
Grade I	2 (20)	3 (37,5)
Grade II	3 (30)	1 (12,5)
Grade III	0 (0)	1 (12,5)
<i>Marquage IgG4/hpf n (%)</i>		
<10	8 (80)	0 (0)
10-30	1 (10)	0 (0)
30-50	0 (0)	6 (75)
50-100	0 (0)	0 (0)
>100	0 (0)	2 (25)
ND	1 (10)	0 (0)
<i>Ratio IgG4/Igg</i>		
Moyenne (%)	<10	50,0
Ratio > 40% n (%)	0 (0)	6 (75)
Ratio ND	2 (20)	2 (25)

ND : non déterminé.