

## Séance dédiée à la pathologie du pancréas

### COMMUNICATION

#### Les nouvelles maladies pancréatiques à la lumière de l'imagerie

MOTS-CLÉS : PANCRÉATITE AUTO-IMMUNE. PANCRÉATITE HÉRÉDITAIRE. TUMEUR INTRACANALAIRE PAPILLAIRE ET MUCINEUSE DU PANCRÉAS. TUMEUR PSEUDO-PAPILLAIRE ET SOLIDE. ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE FAMILIAL.

#### *New pancreatic diseases; contribution of imaging procedures*

KEY-WORDS (Index Medicus): AUTOIMMUNE PANCREATITIS. HEREDITARY PANCREATITIS. INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS NEOPLASMS OF THE PANCREAS. PSEUDOSOLID PAPILLARY TUMORS OF THE PANCREAS. FAMILIAL PANCREATIC ADENOCARCINOMA.

**L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

Philippe LÉVY \*

### RÉSUMÉ

*Le pancréas est un organe profond dont l'exploration repose sur l'imagerie. Celle-ci doit être d'excellente qualité tant pour l'exécution que pour son interprétation. Une tomomodensitométrie en coupes fines et une pancréato-IRM avec des reconstructions canalaire centrées sur le canal pancréatique principal sont les fondements du raisonnement. Elles peuvent être complétées par une échocendoscopie en seconde ligne. Ces dernières années ont vu se développer le concept de formes familiales d'adénocarcinome pancréatique (syndromique ou non) qui posent de difficiles problèmes de dépistage, de pancréatectomie totale prophylactique et de conseil génétique (encore très pauvre aujourd'hui). La découverte et la connaissance des tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas ont révolutionné la pancréatologie au point de presque devenir un problème de santé publique tant leur fréquence semble élevée dans la population générale. L'histoire naturelle de cette affection commence à être mieux connue à moyen terme (<10 ans) mais pas au-delà. Ici encore, un bilan soigneux doit être réalisé pour que la décision de résection ou de surveillance soit prise à bon escient. Les pancréatites auto-immunes ont fait entrer la pancréatologie dans le domaine de la médecine interne. Cette affection qui peut prendre une forme pseudo-tumorale*

\* Pancréatologie-Gastroentérologie, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Beaujon — 92118 Clichy Cedex ; e-mail : philippe.levy@bjn.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Philippe LÉVY, même adresse

Article reçu le 19 novembre 2012, accepté le 10 décembre 2012

*très trompeuse est le plus souvent diagnostiquée sur un faisceau d'arguments au sein desquels l'imagerie est prépondérante. Le contexte en facilite parfois le diagnostic. C'est une affection très cortico-sensible.*

## **SUMMARY**

*Imaging methods are crucial for investigating the pancreas, a deep-seated organ. Technical and analytical parameters must be optimized for accurate interpretation. Thin-slice CT and pancreatic MRI are the principal methods, while endoscopic ultrasonography is a second-line procedure. The concept of familial (syndromic or non syndromic) pancreatic cancer has emerged in recent years, leading to complex management decisions. Genetic counseling is poorly developed in this specific setting, and the place of prophylactic total pancreatectomy remains to be established. Better knowledge of intraductal papillary neoplasms of the pancreas (IPMN) has led to a revolution in pancreatology. IPMN is frequent and may soon emerge as a public health problem. Its natural history is well known in the medium term (<10 years) but not in the longer term. A careful workup is necessary before choosing between pancreatic resection and watchful waiting. Autoimmune chronic pancreatitis (AICP) is a problem of internal medicine. AICP has a pseudo-tumoral aspect in 30 % of cases. Diagnosis relies on a body of evidence, particularly imaging data and the clinical context. AICP is usually highly steroid-sensitive.*

## **INTRODUCTION**

Dire que les progrès en médecine ont suivi ceux des sciences dures est presque une tautologie. Les possibilités d'exploration du corps humain ont été accompagnées par l'amélioration des techniques d'imagerie, celles-ci étant sous la dépendance des avancées en sciences physiques et depuis 20 ans, en informatique. Et si l'on explore mieux, plus finement, plus profondément, il est naturel que les esprits curieux, innovants et synthétiques découvrent des champs conceptuels nouveaux, en particulier de nouvelles maladies. La pancréatologie n'a pas échappé à ces règles.

Le pancréas est un organe profond, impalpable au sens propre, pour lequel les explorations biologiques sont assez limitées et peu performantes en dehors de quelques exceptions. Nous allons voir rapidement quelles sont ces nouvelles techniques et les affections qu'elles ont permis de découvrir et de mieux caractériser.

## **LES « NOUVELLES » TECHNIQUES D'IMAGERIE**

### **La tomodensitométrie : la base de tout**

L'apparition des machines spiralées puis multi-détecteurs a permis d'améliorer considérablement cette technique en autorisant la réalisation rapide de coupes multi-planaires, très fines (de l'ordre du millimètre) et de réaliser des séquences corps entier avec une seule injection de produit de contraste iodé. La résolution du scanner est désormais de l'ordre de quelques millimètres.

La gravure des données brutes sur des CD-Rom permet la multiplication des images sans surcout et surtout de « retravailler » celles-ci a posteriori, le radiologue naviguant dans tous les plans de coupes, modifiant l'orientation et l'épaisseur de celles-ci comme s'il avait en main un joystick. De fait, la tomодensitométrie est devenue l'examen nécessaire et presque suffisant pour le diagnostic et le bilan d'extension des adénocarcinomes. Cet examen permet aussi de réaliser de véritables artériographies sans abord vasculaire autre que la simple perfusion intraveineuse du produit de contraste.

Raisonnement sur une affection pancréatique sans une excellente tomодensitométrie comportant des coupes fines, une hélice sans injection, une au temps artériel et une au temps veineux, est une véritable faute contre l'esprit.

### **L'IRM : la révolution en pancréatologie**

Jusqu'au début des années 2000, l'obtention d'une imagerie canalaire pancréatique nécessitait la réalisation d'une pancréatographie rétrograde endoscopique (PRE) qui, outre un opérateur entraîné et des appareillages endoscopiques dédiés, nécessitait une anesthésie générale et entraînait des risques iatrogènes non négligeables, en particulier des perforations duodénales et des pancréatites aiguës parfois graves. L'augmentation des performances des machines d'IRM en termes de puissance du champ magnétique et surtout le développement de l'informatique ont abouti à la réalisation d'une imagerie canalaire pancréatique (et biliaire) d'excellente qualité et, à certains égards, supérieure à celle obtenue en PRE, le tout sans presque toucher ni endormir le malade. C'est grâce à cette technique que les connaissances sur les tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) ont connu un tel essor et qu'il est apparu que, par sa fréquence, cette affection devenait presque un problème de santé publique.

L'IRM est encore en pleine évolution et pleine de promesses. Parmi ces dernières, le développement récent de l'IRM dite de diffusion, fondée sur la différence de mobilité des molécules d'eau dans les tissus néoplasiques ou non est très prometteuse. L'IRM de diffusion permet de localiser et de caractériser un tissu néoplasique avec une excellente sensibilité et spécificité [1]. Ainsi, l'IRM est peut-être l'examen « tout-en-un » de demain permettant le diagnostic, le bilan d'extension d'une tumeur solide et la caractérisation des tumeurs kystiques.

### **L'échographie de contraste où comment rhabiller une vieille dame**

Au-delà de la radiologie classique, inopérante pour le pancréas en dehors de l'ancêtre radiographie sans préparation de l'abdomen à la recherche de calcifications pancréatiques, l'échographie a longtemps été la seule possibilité d'imagerie du pancréas. L'émergence et les progrès de l'imagerie en coupes puis de l'échoendoscopie l'avait presque mise au rancard. Récemment, l'échographie de contraste s'est développée permettant d'appréhender la vascularisation des

nodules pancréatiques solides. L'échographie de contraste consiste à injecter par voie veineuse des microbulles et à étudier le passage de ces bulles au sein d'une lésion. Elle permet d'appréhender la richesse de la vascularisation et le comportement vasculaire d'une formation tumorale. Bien qu'au stade tout initial, cette technique permet de caractériser avec une grande fiabilité les tumeurs endocrines, de faire le diagnostic différentiel entre adénocarcinome et forme pseudo-tumorale de pancréatite auto-immune et enfin de dépister les signes de cancérisation des TIPMP [2].

### **L'échoendoscopie : une évolution en deux temps !**

L'échoendoscopie est restée, des années 90 à 2000, la technique la plus performante pour le diagnostic des affections pancréatiques en raison de sa résolution spatiale inégalée, de l'ordre du millimètre. Elle était indispensable pour la caractérisation des tumeurs solides et kystiques du pancréas, le repérage d'une petite tumeur endocrine, le bilan d'extension locale d'un adénocarcinome.

Avec le progrès de l'imagerie en coupes, son utilité diagnostique s'est restreinte et elle aujourd'hui réservée à l'obtention d'une preuve histologique en cas d'adénocarcinome ainsi qu'à certains gestes interventionnels comme le drainage des pseudo-kystes. Elle reste très utile pour la recherche des petites tumeurs et la caractérisation des affections rares comme la pancréatite auto-immune, les cystadénomes ou les TIPMP.

### **LES NOUVELLES MALADIES DU PANCRÉAS**

Parmi les affections pancréatiques dont la connaissance nosologique a beaucoup progressé ces dernières années, citons :

- i) pour les affections néoplasiques les formes familiales (syndromiques ou non) de l'adénocarcinome, les tumeurs endocrines, les TIPMP, les tumeurs pseudo-papillaires et solides, les cystadénomes ;
- ii) pour les affections inflammatoires ou dysmorphiques, les pancréatites héréditaires, les pancréatites auto-immunes, la dystrophie kystique de la paroi duodénale (ou pancréatite de la jante inter-duodéno-pancréatique), la transformation kystique des acini.

Dans l'espace imparti, j'ai souhaité insister tout particulièrement sur :

- i) les formes familiales d'adénocarcinome en raison des redoutables problèmes thérapeutiques et psychologiques qu'elles génèrent ;
- ii) les TIPMP qui ont littéralement envahi notre pratique clinique ;
- iii) les pancréatites auto-immunes qui constituent un nouveau paradigme conceptuel.

## **Les formes familiales d'adénocarcinome pancréatique**

Un adénocarcinome pancréatique survient dans un contexte d'agrégation familiale évocatrice d'une prédisposition génétique sous jacente dans 5 à 10 % des cas [3].

Il faut distinguer :

- i) les formes dites « syndromiques », qui correspondent à des affections héréditaires bien caractérisées sur le plan moléculaire, à transmission le plus souvent autosomique dominante, dans lesquelles l'augmentation du risque de cancer du pancréas est associée à une augmentation du risque d'autres types tumoraux qui orientent fortement le diagnostic. Ces formes sont rares ;
- ii) les agrégations familiales non syndromiques de cancers du pancréas, dont le déterminisme génétique n'est généralement pas connu.

La reconnaissance de ces différentes entités est essentielle car il justifie la mise en place de stratégies de dépistage adaptées dominées, pour le dépistage du cancer du pancréas, par l'IRM pancréatique et par l'écho-endoscopie.

### ***Les formes syndromiques des cancers du pancréas***

Les formes syndromiques représentent environ 1 % des adénocarcinomes pancréatiques. Elles peuvent entrer dans le cadre des pancréatites chroniques héréditaires ou des syndromes de prédisposition aux cancers (syndrome de Peutz-Jeghers ; formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire et formes héréditaires de mélanomes cutanés).

Le diagnostic est parfois facile, établi avant celui du cancer du pancréas, parfois plus délicat et fondé sur un recueil soigneux et orienté des antécédents tumoraux dans la famille. Le diagnostic est confirmé par l'identification de la mutation causale qui permet de proposer la réalisation d'un test moléculaire « ciblé » ou « pré-symptomatique » aux apparentés indemnes pour savoir s'ils sont eux mêmes à risque ou pas.

#### ***Le syndrome de Peutz-Jeghers***

Le diagnostic de syndrome de Peutz-Jeghers est le plus souvent établi dès l'âge pédiatrique ou chez l'adulte jeune devant des épisodes d'occlusion du grêle à répétition en rapport avec la polypose hamartomateuse. La mise en évidence de lentigines péri-orificielles (régions péri-orale et péri-anale) et/ou de l'extrémité des doigts est très évocatrice du diagnostic dans ce contexte. La mutation causale concerne le gène *STK11/LKB11*.

Le risque absolu de cancer du pancréas au cours du syndrome de Peutz-Jeghers est de l'ordre de 8 % à 36 % et justifie la mise en place d'une stratégie de dépistage systématique.

L'affection est également associée à une augmentation du risque d'autres types de cancers (cancers colorectaux, du sein et du poumon ; adénocarcinome du col utérin) et de tumeurs gonadiques pédiatriques.

*Les formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire (Hereditary Breast Ovarian Cancer — HBOC), liées aux mutations des gènes BRCA1/2*

Les gènes BRCA1 et BRCA2 codent pour des protéines impliquées dans la réparation des lésions de l'ADN. Les mutations constitutionnelles de ces gènes sont responsables de formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire.

Les principaux éléments évocateurs du diagnostic correspondent à une agrégation familiale de cancers du sein et/ou de l'ovaire, des âges aux diagnostics inhabituellement jeunes et des cas masculins de cancers du sein.

Les mutations du gène BRCA2 sont associées à une augmentation du risque relatif de cancers du pancréas, de la prostate et de mélanome cutané. Le risque relatif de cancer du pancréas est compris entre 3,5 et 10 et le risque cumulé au cours de l'existence de l'ordre de 5 % chez les individus porteurs d'une mutation du gène BRCA2. Dans tous les cas, il est plus important en cas d'antécédent familial de cancer du pancréas.

*Les formes héréditaires de mélanomes cutanés associées aux mutations du gène CDKN2A/p16INK4a*

L'existence d'un ou, *a fortiori*, de plusieurs cas de cancers de pancréas dans un contexte d'agrégation familiale de mélanomes cutanés majeure la probabilité d'identifier une mutation du gène CDKN2A/p16INK4a. L'augmentation du risque de cancer du pancréas ne concerne qu'une proportion faible de l'ensemble des familles atteintes ce qui suggère l'existence de facteurs génétiques modificateurs des risques tumoraux.

Le risque de cancer du pancréas justifie la mise en place d'un dépistage systématique chez les individus issus d'une famille avec mutation du gène CDKN2A/p16INK4a au sein de laquelle au moins un individu a été atteint d'un cancer du pancréas (risque d'autant plus élevé que le nombre d'apparentés est plus élevé et que le degré de parenté entre les individus atteints et l'individu considéré est proche).

*Les formes héréditaires polyposiques et non polyposiques des cancers du côlon*

Une augmentation modérée du risque de cancer du pancréas est rapportée dans la polypose adénomateuse familiale associée aux mutations constitutionnelles du gène APC et le syndrome de Lynch associé aux mutations des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (Mismatch Repair).

Le diagnostic de polypose adénomateuse familiale est le plus souvent connu. Le diagnostic de syndrome de Lynch peut être plus difficile. Il est fondé sur la recherche d'antécédents familiaux de cancers du spectre de l'affection : cancers colorectaux, de l'endomètre, de l'ovaire, des voies excrétrices urinaires, de l'intestin grêle et des voies biliaires.

### ***Les formes familiales non syndromiques d'adénocarcinome pancréatique***

La survenue d'un adénocarcinome pancréatique chez plusieurs membres d'une même famille est évocatrice d'un facteur génétique de prédisposition. En l'absence d'argument en faveur de l'une des formes syndromiques, on parle de « forme familiale de cancers du pancréas » (*Familial Pancreatic Cancer*). Cette situation doit être évoquée si au moins deux apparentés au premier degré sont atteints (quels que soient les âges aux diagnostics). Le mode d'agrégation familiale est évocateur d'une transmission de type autosomique dominant. L'âge médian au diagnostic des cancers du pancréas survenant dans ce contexte ne semble pas significativement différent de celui des cancers du pancréas sporadiques. Le tabagisme est un facteur de risque majeur, en particulier chez les sujets âgés de moins de 50 ans, associé à une augmentation de 2 à 3,7 fois et à une plus grande précocité du diagnostic.

Le déterminisme génétique de la majorité des formes familiales des cancers du pancréas n'est pas connu.

Le bilan des analyses génétiques réalisées de façon systématique chez les individus provenant de familles répertoriées dans le registre allemand FaPaCa ( $\geq 2$  cas d'adénocarcinomes pancréatiques diagnostiqués chez des apparentés au premier degré) pendant une période de dix ans (1999-2009) a été récemment publié. Une mutation constitutionnelle n'a été identifiée que dans quatre familles. Il s'agissait de deux mutations du gène BRCA2 sur soixante-dix familles (prévalence de 3 %) et de deux mutations du gène PALB2 sur quarante familles (prévalence de 4,9 %).

En pratique, les données plaident en faveur de la recherche systématique d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA2, PALB2 et probablement ATM chez les individus atteints issus de familles.

### ***Stratégie de dépistage dans les familles à risque***

La situation la plus « simple », du moins sur le plan technique, est celle où la mutation causale est repérée. Il est alors possible de tester tous les apparentés et de les classer en personnes à risque (car porteuses de la mutation) ou indemnes. Dans les familles où aucune mutation n'est trouvée (plus de 90 % des cas dans les formes non syndromiques), la situation est dramatiquement plus compliquée puisque tous les apparentés doivent être considérés comme à risque et dépistés. Ceci génère des tensions psychologiques très intenses.

Aucune stratégie de dépistage n'a jusqu'ici fait la preuve de son efficacité en termes d'augmentation de la survie ou du nombre de lésions cancéreuses dépistées à un stade utile (en pratique, opérables de façon carcinologiquement satisfaisante) voire à un stade pré-cancéreux. La stratégie recommandée par la plupart des réunions d'experts reposent sur la réalisation annuelle d'une pancréato-IRM et d'une échodopie à partir de cinquante ans ou dix ans avant l'âge de l'adénocarcinome le « plus jeune » de la famille.

Le but principal est de repérer des lésions précancéreuses que sont les TIPMP ou les lésions de néoplasie intra-épithéliale pancréatique de haut grade (PanIn 3). Ces foyers sont repérables en échocendoscopie, du moins par les opérateurs les plus entraînés et au fait des lésions à chercher.

La question suivante qui n'est pas la moindre est : quoi faire en présence de ces lésions précancéreuses dépistés chez un sujet à haut risque ? Les recommandations sont de faire une courte pancréatectomie gauche ou une pancréatectomie limitée focalisée sur la partie du pancréas où les lésions repérées sont les plus nombreuses ou les plus importantes. La suite dépend des constatations histologiques. En présence de lésions de dysplasie de haut grade diffuse, a fortiori de carcinome infiltrant, la discussion porte alors sur la réalisation d'une pancréatectomie totale. Certains patients posent la question de la pancréatectomie totale préventive dès lors que l'on sait le sujet à haut risque, avant même l'apparition de lésions évoquant soit une TIPMP soit une PanIn.

### **Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas**

Les TIPMP ont été décrites en 1986 par une équipe japonaise [4]. Elles sont restées inconnues des gastroentérologues jusqu'au début des années 90 et depuis, elles ont progressivement envahi les consultations [5].

#### ***De quoi s'agit-il ?***

Les TIPMP sont dues à la prolifération mucineuse de l'épithélium canalaire pancréatique. Cet épithélium sécrète un liquide mucineux en plus ou moins grande quantité qui va être responsable de la kystisation des canaux secondaires et de la dilatation du canal pancréatique principal.

Les TIPMP peuvent toucher uniquement les canaux secondaires ou le canal principal ou les deux. Elles peuvent être uniques, multiples, continues ou discontinues. Elles sont plus souvent localisées dans la tête ou dans le crochet. Dans 10 % des cas environ, elles peuvent être calcifiées et rendre très difficile le diagnostic différentiel avec une pancréatite chronique.

La découverte d'une TIPMP est de plus en plus souvent fortuite (au moins 60 % des cas) après un examen d'imagerie fait pour autre chose. La seconde circonstance de diagnostic est une pancréatite aiguë (13-23 % des cas) de cause non évidente. À ce titre, une TIPMP doit être systématiquement évoquée devant toute personne ayant eu une pancréatite aiguë non alcoolique non biliaire au-delà de cinquante ans.

Le diagnostic repose sur la réalisation d'un bilan d'imagerie dont les conditions techniques doivent être optimales.

Les principaux diagnostics différentiels sont le cystadénome mucineux, le cystadénome séreux et la pancréatite chronique.



### ***Quel est le risque néoplasique des TIPMP à long terme ?***

C'est ici que se situe tout l'enjeu des TIPMP. Le risque de transformation maligne (dysplasie de haut grade ou carcinome invasif) est connu à moyen terme. Il est d'environ 15 %, cinq ans après le premier symptôme (ou la découverte fortuite) pour les TIPMP ne touchant que les canaux secondaires et de l'ordre de 50-60 % au même terme en cas d'atteinte du canal pancréatique principal.

Le risque à plus long terme est à ce jour inconnu et ceci constitue une redoutable zone d'ombre quand la TIPMP est découverte à un âge jeune (la moyenne étant soixante-cinq ans) avec une espérance de vie de plusieurs dizaines d'années.

Une fois dégénérée et les ganglions envahis, une TIPMP a le même pronostic médiocre qu'un adénocarcinome ductulaire « classique ».

### ***Qui opérer ?***

La décision d'opérer ou non un malade ayant une TIPMP est une des plus difficiles de la pancréatologie. La première étape est de s'assurer du diagnostic ce qui n'est pas toujours aisé.

Une fois le diagnostic établi, l'indication opératoire est impérative en cas d'atteinte certaine du canal principal, en présence de bourgeon de plus de 5 mm au sein d'un canal secondaire et sans doute en cas d'augmentation de taille à plusieurs examens successifs. En présence d'une masse solide, la discussion est identique à celle conduite pour un adénocarcinome.

Il est de plus en plus rare qu'une indication opératoire soit portée en raison de symptômes d'une forme bénigne.

Les formes n'atteignant que les canaux secondaires sans signe inquiétant (les *worrysomes* des anglosaxons) doivent être surveillées.

### ***Comment, quand et combien de temps surveiller les TIPMP ?***

La surveillance doit-elle reposer sur l'IRM, le scanner ou l'échoendoscopie ou une combinaison des trois ?

Nous fondons notre surveillance sur ces trois examens dont la fréquence d'utilisation dépend de la taille de la lésion la plus grosse. Dans tous les cas, la surveillance est annuelle.

### ***La surveillance doit-elle être la même au début du suivi et après quelques années?***

Jusqu'ici, la surveillance était assez étroite au stade initial du suivi et se relâchait au-delà de trois ans. Rien ne permet de savoir si le risque à long terme se stabilise ; continue d'augmenter linéairement avec le temps voire augmente de façon exponentielle. Les premières données concernant le suivi entre la cinquième et la dixième année suggèrent que le risque est toujours présent et, qu'au minimum, la surveillance ne doit pas se relâcher.

## **La pancréatite auto-immune [6]**

La pancréatite auto-immune (PAI) est une affection connue depuis plus de quarante ans. Sa première description date de 1961 par Henri Sarles qui notait une forte élévation des gammaglobulines chez un patient ayant une pancréatite chronique (PC) idiopathique compliquée d'un ictère sans intoxication alcoolique chronique associée. Mais c'est seulement en 1991 qu'était décrite une forme pseudo tumorale sous forme de maladie inflammatoire sclérosante de l'ensemble de la glande pancréatique et des voies biliaires. L'examen histologique révélait une infiltration lympho-plasmocytaire diffuse associée à une fibrose extensive, une atrophie acinaire et une veinulite pancréatique. En 1995, le concept autonome de PAI était décrit en faisant le parallèle avec les hépatites auto immunes à partir du cas d'une patiente de soixante-huit ans présentant une PC idiopathique associée à des anomalies immunologiques. Il a été proposé des critères diagnostiques dépendant du taux de gammaglobulines (IgG) sériques, de la présence d'auto-anticorps, de l'aspect morphologique du pancréas, d'affections auto-immunes associées, de l'amélioration des symptômes par une corticothérapie et surtout du type de lésions histologiques [7]. En 2001, l'intérêt du dosage d'une sous classe d'immunoglobulines, les IgG4, dans le diagnostic de PAI était décrit [8]. Enfin en 2003, le concept de maladie systémique secondaire à une infiltration diffuse de différents organes par des plasmocytes IgG4 positifs en immunohistochimie était conçu.

Depuis, de nombreuses publications ont proposé des critères diagnostiques variés fondés sur des anomalies morphologiques (augmentation de la taille de la glande, disparité de calibre du canal de Wirsung), des anomalies sérologiques (élévation des  $\gamma$ globulines ou la présence d'auto anticorps) et des lésions histologiques (infiltrat lymphoplasmocytaire et fibrose pancréatique).

En 2003, l'équipe de la Mayo Clinic rapportait trente-cinq cas de PAI avec infiltration lympho-plasmocytaire. Deux formes distinctes de lésions étaient décrites : une pancréatite sclérosante lympho-plasmocytaire (LPSP) et une pancréatite idiopathique centro-canalair (IDCP) [9]. La forme LPSP était similaire aux données histologiques des séries asiatiques. Une majorité de patients des séries occidentales présentaient des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et sérologiques proches de l'IDCP.

À cause de ces difficultés diagnostiques et de différences épidémiologiques, un nouveau concept a été décrit depuis 2010 permettant de classer les PAI en deux types : type 1 et type 2. Ce concept est fondé sur les données anatomopathologiques. Toutes les publications font désormais la distinction entre :

- les PAI de type 1, fréquentes en Asie, représentent l'entité décrite initialement. C'est la manifestation pancréatique d'une maladie systémique à IgG4 appelée polyexocrinopathie auto-immune à IgG4 ou maladie sclérosante à IgG4. C'est une maladie systémique fibro-inflammatoire associée à une atteinte multi organe (pancréas, voies biliaires, tube digestif, rétro-péritoine, glandes salivaires, prostate, voies urinaires, etc.) et une élévation sériques des IgG4.

- les PAI de type 2, fréquentes en Occident, correspondent aux pancréatites idiopathique centro-canaulaire caractérisée par des lésions spécifiques granulocytaires épithéliales (GEL). Ces pancréatites sont isolées, sans atteinte d'organe associée. On note une association privilégiée dans 30 % des cas à une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Les taux d'IgG4 sériques sont normaux.

### ***Physiopathologie***

#### *PAI de type 1*

Les mécanismes physiopathologiques en jeu dans les PAI de type 1 sont d'origine auto-immune pour différentes raisons. L'atteinte est multi-organe comme une maladie systémique avec des sites prédisposés aux maladies auto-immunes (glandes salivaires, rétropéritoine, etc.). Une élévation des IgG4 sériques est présente dans plus de 80 % des cas. La présence de dépôts de complexes immuns sur les tissus atteints est fréquente. Les phases d'initiation de la maladie sont probablement dues à un mimétisme moléculaire. Enfin, la bonne réponse aux traitements anti inflammatoires de type corticostéroïdes est un argument majeur.

#### *PAI de type 2*

Les mécanismes physiopathologiques en jeu ne sont pas clairement connus et l'appellation de pancréatite auto-immune est encore controversée et prématurée notamment pour les auteurs asiatiques [10]. La pancréatite de type 2 est isolée, non associée à d'autres atteintes d'organes, excepté la possible association à une MICI dans 20-30 % des cas, sans qu'une explication claire soit connue. Cependant, on note une association avec le même génotype HLA prédisposant : HLA DRB1\*0405-DQB1\*0401, la présence de dépôts de complexes immuns fréquents sur la glande pancréatique, des anomalies histologiques communes (infiltrat lymphoplasmocytaire), des présentations cliniques pancréatiques similaires et une réponse positive à une corticothérapie.

### ***Diagnostic de PAI***

Porter le diagnostic de PAI est toujours complexe car c'est une maladie rare dont la présentation peut être atypique et s'apparenter à un adénocarcinome du pancréas. Avoir des outils diagnostiques performants est un enjeu majeur car la prise en charge d'un véritable cancer peut être retardée par une corticothérapie prescrite à mauvais escient ou au contraire des pancréatectomies peuvent être réalisées à tort pour une PAI. Dans certaines séries chirurgicales, 3 à 5 % des patients opérés (duodéno pancréatectomie céphalique) pour suspicion de cancer avaient en fait une PAI. Le diagnostic de PAI est avant tout histologique mais celui-ci est rarement disponible. À défaut, le diagnostic repose sur un faisceau d'argument au sein duquel l'imagerie tient une place prépondérante.

### *Epidémiologie, présentation clinique*

L'incidence et la prévalence des PAI ne sont pas connues car c'est une maladie peu fréquente. Au Japon, la prévalence a été estimée à 0,82/100 000 habitants. La prévalence de la maladie sclérosante à IgG4 (PAI de type 1) est inconnue. Elle est probablement plus fréquente en Asie.

#### *PAI de type 1*

Les patients sont âgés en moyenne de plus de cinquante ans dans 80 % des cas et sont de sexe masculin dans une large majorité des cas (80 %). La présentation clinique peut être variée

- soit liée à l'atteinte de la glande pancréatique : ictère par compression de la voie biliaire principale dans sa portion rétro-pancréatique, forme pseudo tumorale, pancréatite aiguë (plus rare), diabète, insuffisance pancréatique exocrine, etc.
- soit liée à une atteinte extra pancréatique fréquente (> 60-70 % des cas) : ictère par atteinte spécifique des voies biliaires, syndrome sec, fibrose rétropéritonéale, etc.

Une altération de l'état général est possible et peut mimer un processus néoplasique.

#### *PAI de type 2*

Les patients sont âgés en moyenne de quarante ans et le sex ratio est de 1. Les patients présentent des pancréatites aiguës, le plus souvent bénignes. Un ictère est possible mais est plus rare. Il n'y a pas d'atteintes extra pancréatiques en dehors d'une forte prévalence de MICI (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique).

### ***Pronostic***

Le pronostic est lié au risque de récurrence. Le risque majeur à long terme est l'installation d'une pancréatite chronique évoluée avec une fibrose extensive. Le risque d'une insuffisance pancréatique exocrine et de diabète est respectivement de 34 % et de 39 %. Un traitement par corticoïdes ou immunorégulateurs (azathioprine) ne permet pas de prévenir ce risque d'insuffisance exocrine et endocrine.

### ***Sérologies***

#### *IgG4*

La sensibilité et la spécificité d'un taux > 135mg/dl sont respectivement de 95 % et 97 % pour différencier une PAI d'une tumeur pancréatique. Environ 5 % de la population normale et 10 % des malades ayant un cancer du pancréas ont une élévation des IgG4 >140mg/dl. Cependant, aucun sujet normal et moins de 1 % des cancers du pancréas ont une élévation des IgG4 > 280mg/dl, contrairement à 53 % des patients avec PAI. Il convient d'être extrêmement prudent, notamment dans le cas de forme pseudo tumorale avec ictère secondaire à une compression de la voie biliaire principale car la PAI est une maladie rare contrairement au cancer du pancréas.

### *Anticorps non spécifiques du pancréas*

Les anticorps anti-lactoferrine et anti-anhydrase carbonique de type 2 ont été recherchés dans différentes études. Leur intérêt au cours de la PAI est limité. Leur prévalence est très variable selon l'origine des séries (Asie et Occident) et semble corrélée aux élévations sériques des IgG4, et donc aux types 1.

### *Imagerie*

Aucune technique d'imagerie ne permet de porter le diagnostic de PAI de manière définitive. Cependant chacune permet d'apporter des arguments supplémentaires. L'association de plusieurs types d'imagerie (notamment CTscan et IRM) est essentielle.

Les anomalies les plus typiques visualisées en scanographie sont une augmentation globale de l'ensemble de la glande pancréatique associée à une perte de la lobulation. L'aspect lisse des contours donne une image en saucisse. On peut noter également :

- une diminution de la prise de contraste périphérique à l'origine d'un halo ou d'un anneau périphérique (celui-ci signe la présence d'un œdème),
- une involution de la queue du pancréas,
- une prise de contraste de la paroi des voies biliaires épaissies en forme de cocarde,
- des sténoses étagées et suspendues du canal de Wirsung sans dilatation d'amont,
- des formes pseudo tumorales focales ne se rehaussant pas après injection de prise de contraste (masse hypodense).

L'IRM apporte des données complémentaires essentielles, notamment canalaire pancréatiques et biliaires. Les anomalies morphologiques parenchymateuses visualisées en scanographie sont retrouvées. On note par ailleurs une perte de l'intensité en phase T1 et un hypersignal T2 du parenchyme corrélés à l'inflammation de la glande. Au niveau canalaire, on note des sténoses étagées et suspendues du canal de Wirsung sans dilatation d'amont même au cours des formes pseudo tumorales focales. Le canal est dit évanescent, l'inflammation est à l'origine de destructions canalaire focales. Au niveau biliaire, on note des sténoses focales intra et extra hépatiques diffuses pouvant mimer la présence d'un cholangiocarcinome.

### *Comment distinguer la pancréatite auto immune d'un cancer du pancréas ?*

#### *Rationnel*

En cas de forme pseudo tumorale compliquée d'une sténose de la voie biliaire principale, la distinction entre PAI et cancer du pancréas est souvent difficile, notamment en cas de douleurs abdominales et d'altération de l'état général chez un patient âgé de plus de cinquante ans. Par argument de fréquence, le diagnostic principal à évoquer et à éliminer en priorité est celui de cancer du pancréas. Il n'existe pas d'outil diagnostique performant permettant de différencier une PAI

d'un cancer avec une sensibilité de 100 % en dehors d'une biopsie mettant en évidence des cellules carcinomateuses. Une ponction négative ne permet pas d'éliminer formellement le diagnostic de cancer et il est primordial de savoir renouveler la ponction biopsie une à deux fois en cas de forte suspicion.

#### *Les examens à réaliser*

En cas de doute diagnostique en présence d'une masse pancréatique associée à une dilatation des voies biliaires, on peut proposer de réaliser un dosage des IgG4 sériques, une scanographie abdomino-pelvienne avec des coupes fines centrées sur le pancréas, une IRM pancréatique avec séquences de Wirsungo-IRM et séquences de diffusion, une échocoscopie avec ponction biopsie de la masse. L'intérêt du Ca 19-9 sérique est limité car une élévation non spécifique du marqueur est notée en cas de diabète non compensé ou de cholestase.

#### *Arguments en faveur d'un cancer du pancréas*

Les arguments pour une masse d'origine cancéreuse sont un âge supérieur à cinquante ans, la présence de douleurs pancréatiques, une altération de l'état général, l'absence de manifestations extra pancréatiques, etc. En cas de suspicion de cancer (qui reste le premier diagnostic à évoquer), les arguments ci dessous peuvent aider au diagnostic mais ne remplacent pas une biopsie pancréatique positive. Il faut ainsi multiplier les ponctions pancréatiques en cas de doute afin d'obtenir une histologie positive.

- des taux sériques d'IgG4 normaux ;
- une dilatation homogène du canal de Wirsung en amont de la masse ;
- une atrophie parenchymateuse pancréatique en amont de la masse ;
- une masse hypodense localisée, de densité différente du reste de la glande ;
- l'absence d'inflammation péripancréatique diffuse (absence d'anneau) ;
- une dilation des voies biliaires intra et extra hépatiques homogène en cas de compression biliaire rétropancréatique ;
- une fixation (hyperintensité) localisée à la masse en IRM avec séquence de diffusion ;
- la présence de lésions secondaires à distance.

#### **Traitement**

##### *Rationnel de la corticothérapie*

La corticothérapie est le traitement de choix, consensuel de la PAI. L'évolution des symptômes peut être si spectaculaire après quelques jours de traitement que la réponse aux corticoïdes fait partie intégrante des critères diagnostiques. Une étude multicentrique japonaise rétrospective sur cinq cent soixante-trois patients avec PAI a permis de confirmer l'intérêt de ce traitement pour la mise en rémission. La

rémission clinique et morphologique était obtenue chez 98 % des patients traités versus 74 % des patients non traités ( $p < 0.001$ ). De même, les corticoïdes permettaient une amélioration de la fonction pancréatique exocrine, voire de la fonction endocrine si le diabète est contemporain du diagnostic de PAI.

#### *Indications et modalités de prescription de la corticothérapie*

Les indications actuellement retenues sont : 1. le test thérapeutique en cas de doute diagnostique ; 2. l'amélioration des symptômes (ictère par obstruction biliaire ou pancréatites aiguës récidivantes) ; 3. l'amélioration des fonctions exocrine et endocrine du pancréas.

La majorité des équipes ne traitent pas les patients porteurs d'anomalies radiologiques ou histologiques sans répercussions cliniques ou biologiques.

Il n'existe pas de protocole thérapeutique standardisé pour les indications, la durée, les posologies, les mesures de surveillance et la nécessité d'un traitement d'entretien.

#### *Risque de rechute*

Bien que les symptômes soient très corticosensibles (90-100 %), le taux de rechute pancréatique est très élevé et varie de 30 à 60 % selon les travaux. Ces récurrences apparaissent majoritairement dans les trois premières années suivant le diagnostic de PAI et seraient majorées en cas de tabagisme ou d'atteinte biliaire intrahépatique > 65 %. Ce risque de récurrence est corrélé à un taux initial d'IgG4 élevé et à une ré-élévation précoce du taux sérique des IgG4. Il est notable que les récurrences soient plus fréquentes au cours des PAI de type 1 que de type 2.

#### **Conclusion**

Les PAI de type 1 correspondent à la maladie sclérosante à IgG4. Ses particularités histologiques sont un infiltrat lympho plasmocytaire (positif en immunohistochimie aux IgG4) péricanalaire dense, une fibrose pancréatique et des veinulites oblitérantes. Cette maladie auto-immune est dite systémique à IgG4. Les immunoglobulines sériques sont fortement élevées et sont à l'origine d'une atteinte multi-organes (atteinte principalement biliaire). Cette forme est plus fréquente en Asie et ne représente que 20 à 30 % des PAI en occident.

Les PAI de type 2 sont les formes majoritaires en Occident. Elles correspondent à une atteinte quasi exclusive du pancréas révélée par des pancréatites aiguës bénignes à répétition. Les taux d'immunoglobulines sériques sont normaux. Une MICI est associée dans 20 à 30 % des cas sans explication physiopathologique connue à ce jour.

Le diagnostic de ces deux affections repose sur un faisceau d'arguments dans lequel l'imagerie tient une part essentielle.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans les années 90, la pancréatologie ne comptait que trois maladies : pancréatite aiguë, pancréatite chronique et adénocarcinome. Depuis et grâce notamment aux exceptionnels progrès de l'imagerie en coupes et de l'échoendoscopie, cette branche de l'hépatogastroentérologie s'est complexifiée au point de justifier la présence de quelques services hospitaliers totalement dédiés. Parmi toutes ces affections, nous avons souhaité développé trois problématiques (cancers familiaux, TIPMP, PAI) car elles posent de difficiles questions thérapeutiques, diagnostiques et parfois presque philosophiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] LEMKE A., LAUN F.B., KLAUSS M., RE T.J., SIMON D., DELORME S. *et al.* — Differentiation of pancreas carcinoma from healthy pancreatic tissue using multiple b-values: comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion derived parameters. *Invest. Radiol.*, 2009, 44, 769-75.
- [2] MICHIKO Y., YOSHIMITSU Y., YASUYUKI S., HIDEYUKI H. — Education and Imaging. Gastrointestinal: contrast-enhanced harmonic EUS for pancreatic cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 24, 1698.
- [3] CANTO M.I., HARINCK F., HRUBAN R.H., OFFERHAUS G.J., POLEY J.W., KAMEL I. *et al.* — International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2012, Epub ahead of print.
- [4] ITAI Y., OHHASHI K., NAGAI H., MURAKAMI Y., KOKUBO T., MAKITA K. *et al.* — “ Ductectatic ” mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. *Radiology*, 1986, 161, 697-700.
- [5] TANAKA M., FERNANDEZ-DEL CASTILLO C., ADSAY V., CHARI S., FALCONI M., JANG J.Y. *et al.* — International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*, 12, 183-97.
- [6] REBOURS V., LEVY P. — [The two types of auto-immune pancreatitis]. *Presse Med.*, 41, 580-92.
- [7] YOSHIDA K., TOKI F., TAKEUCHI T., WATANABE S., SHIRATORI K., HAYASHI N. — Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 1995, 40, 1561-8.
- [8] HAMANO H., KAWA S., HORIUCHI A., UNNO H., FURUYA N., AKAMATSU T. *et al.* — High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 732-8.
- [9] NOTOHARA K., BURGART L.J., YADAV D., CHARI S., SMYRK T.C. — Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2003, 27, 1119-27.
- [10] CHARI S.T., KLOEPEL G., ZHANG L., NOTOHARA K., LERCH M.M., SHIMOSEGAWA T. — Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document. *Pancreatology*, 2010, 10, 664-72.



## DISCUSSION

### M. Jean-Noël FIESSINGER

*La maladie à IgG4 peut toucher l'aorte. Avec quelle prévalence trouvez-vous une aortite associée à la pancréatite auto-immune ?*

Il s'agit d'une atteinte exceptionnelle dont la fréquence n'est pas connue.

### M. Christian NEZELOF

*Quelle est la part de la lithiase (calculs intracanalaires) dans ces maladies ? Une expérience pédiatrique montre la fréquence cachée des malformations touchant le Wirsung et le Santorini, avec une atrophie acineuse observée en cas de dénutrition.*

Les pancréatites auto-immunes sont peu calcifiées. Les TIPMP sont calcifiées dans 10-15 % des cas. Ces calcifications sont le reflet de l'inflammation ou de l'obstruction chronique du canal pancréatique principal.

### M. Dominique POITOUT

*Les complications des pancréatectomies ne sont pas exceptionnelles. Les séquelles après pancréatectomie sont responsables dans un tiers des cas de diabète et donnent un pourcentage non négligeable de dégénérescences secondaires. Dans ces conditions est-il raisonnable de pratiquer une pancréatectomie totale préventive avant qu'un adénocarcinome ne soit diagnostiqué sur des biopsies itératives ?*

L'indication d'une pancréatectomie totale doit être pesée en raison de la morbi-mortalité du diabète induit.

### M. Emmanuel-Alain CABANIS

*Pour l'exploration pancréatique en scanner RX, vous exploitez une injection iodée par voie IV. Qu'en est-il pour l'IRM, en utilisation de Gadolinium ? Injection par voie IV, canalaire rétrograde ou sans injection, par séquence sensible au T2 détectant l'hypertrophie canalaire et son contenu liquidien ?*

Le gadolinium est un produit de contraste vasculaire, comme l'iode pour le scanner. Il n'est nécessaire d'injecter aucun produit pour obtenir une visualisation des canaux pancréatiques ou biliaires. Celle-ci est possible grâce à un procédé informatique faisant apparaître en hyper T2 les liquides stagnants ou à très faible débit.

### M. Pierre RONCO

*Avez-vous des informations sur les autres sous-classes d'Ig qui semblent être augmentées dans le syndrome d'hyper IgG4 (mais qui sont rarement dosées) ? Avez-vous une expérience*

*du Rituximab (anti-CD20) dans les pancréatites auto-immunes du syndrome d'hyper IgG4 ? Certaines publications font état d'une très bonne efficacité et d'un effet d'épargne des corticoïdes.*

Quelques cas cliniques isolés font état de l'efficacité du Rituximab. Il s'agit de données préliminaires encourageantes.

**M. Yves CHAPUIS**

*Vous venez de faire, de manière remarquable, un inventaire de l'apport considérable que permet l'imagerie moderne dans le diagnostic des lésions pancréatiques tumorales. Il peut être utile de rappeler qu'avant d'atteindre ce niveau de précision nous avons disposé dans les années 1965 à 1980, avant l'investigation écho-endoscopique, de deux techniques explorant le pancréas. D'une part la wirsungographie sous l'impulsion de Lucien Léger et dont l'opérateur était Claude Ligory, sans doute avec quelques difficultés, d'autre part avec Madame Plainfossé spécialiste de l'échographie du pancréas, dont la pratique per-opératoire était d'un apport considérable à la chirurgie des petites tumeurs endocrines, jusqu'à permettre leur exérèse par voie vidéo-endoscopique. Quelle est l'incidence actuelle de l'IRM dans ce type de tumeur ?*

L'IRM est une technique en plein développement. Sa résolution spatiale est encore en voie d'amélioration mais elle peut être prise en défaut dans les petites tumeurs infra centimétriques.

**M. Daniel COUTURIER**

*Les facteurs liés à l'environnement ou une prédisposition héréditaire interviennent-ils dans le développement des techniques TIPMP ?*

Non, aucun facteur environnemental n'a été mis en évidence comme facteur de risque de TIPMP.

**M. Jean-Luc de GENNES**

*Vous n'avez pas parlé des avantages de l'imagerie dans les insulinomes qui sont faciles à diagnostiquer par les dosages d'insulinémie mais difficiles à localiser. Quelles sont les lésions séquellaires d'imagerie des pancréatiques aiguës ou subaiguës secondaires aux grandes hyperglycémies de type I ou de type IV ou V ?*

Les pancréatites aiguës hypertriglycéridémiques peuvent être très sévères.