

Nouvelles approches diagnostiques des tumeurs kystiques pancréatiques

➔ **Bertrand Napoléon**

✉ 4 rue Auriol - 69008 Lyon

E-mail : bertrand.napoleon@dartybox.com

Objectifs pédagogiques

- Pourquoi utiliser ces nouvelles techniques diagnostiques ?
- Connaître les nouvelles techniques (cellvizio, pince à biopsie endokystique, kystoscopie, analyse du liquide avec marqueurs moléculaires) et leurs résultats
- Connaître l'algorithme intégrant ces nouvelles techniques

Conflits d'intérêt

Soutien financier pour études et session d'enseignement sur site : Boston Scientific, Ipsen, Olympus, MaunaKéa Technologies

Mots-clés

Kyste, pancréas, diagnostic

ABRÉVIATIONS

IRM : imagerie par résonance magnétique

EE : échoendoscopie

TIPMP : tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas

CS : cystadénome séreux

CM : cystadénome mucineux

TNE : tumeur neuroendocrine

PK : pseudokyste

ACE : anticorps carcinoembryonnaire

G : gauge

DHG : dysplasie de haut grade

nCLE endomicroscopie confocale à travers l'aiguille

Pourquoi utiliser ces nouvelles techniques diagnostiques ?

Les lésions kystiques du pancréas posent un problème de diagnostic et de conduite à tenir qui persiste malgré les progrès scientifiques de ces vingt dernières années (1). Ceci explique en partie l'abondance des recommandations internationales publiées pour proposer leur prise en charge (8 depuis 12 ans). La fréquence de découverte de ces lésions a par ailleurs augmenté parallèlement à la multiplicité des IRM et des scanners abdominaux effectués. On admet actuellement que dans une tranche d'âge médiane de 50 à 59 ans 4 % de la population a au moins un kyste du pancréas dont 0,27 % un kyste > 2 cm (2). Et l'incidence progresse avec l'âge. Parallèlement ces dernières années les examens d'imagerie et l'analyse du liquide de ponction prélevé sous échoendoscopie (EE) ont montré leurs limites. Le principal problème est représenté par leur spécificité insuffisante (3-8).

– Pour les examens d'imagerie (IRM, scanner, EE) seule la présence d'une communication entre le kyste et le canal pancréatique principal est spécifique d'une tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP). La présence de cette communication reste cependant le plus souvent difficile à affirmer, soit du fait de sa finesse, soit du fait de la proximité du kyste avec le canal. Avec le recul, les autres arguments diagnostiques « formels » qui avaient pu être décrits sont battus en brèche : une lésion multi-kystique avec des microkystes et sans épaississement de paroi ou

nodule peut être un cystadénome séreux (CS) mais aussi une TIPMP. Un kyste à paroi épaisse peut aussi bien correspondre à un cystadénome mucineux (CM) qu'à une tumeur neuroendocrine kystique (TNE) ou à un pseudokyste (PK).

- Seule la cytologie du liquide de kyste peut être considérée comme réellement spécifique (> 95 %) dans les mains de cytologistes expérimentés. En revanche, sa sensibilité est nettement inférieure à 50 % en particulier dans les lésions kystiques sans critères morphologiques de malignité. De plus, la cytologie n'a pas d'utilité reconnue pour prédire le risque de dégénérescence des lésions mucineuses.
- Les dosages intrakystiques d'ACE et d'amylase ont longtemps été considérés comme les meilleurs tests pour diagnostiquer une lésion mucineuse ou pour diagnostiquer un pseudokyste. Différents seuils ont été retenus pour l'ACE (192, 400, 800 ng/ml) au-delà desquels le diagnostic de lésion mucineuse pouvait être porté efficacement, mais la spécificité n'a jamais dépassé 85 % et la sensibilité s'effondre au fur et à mesure que l'on élève le seuil. Inversement, un taux d'ACE < 5 ng/ml était considéré dans une large méta-analyse, comme spécifique à 95 % d'une lésion sans potentiel malin, CS ou PK. En fait les études analysées remontaient aux années 2000 et l'on sait maintenant que les TNE et au moins 5 % des lésions mucineuses peuvent également avoir un ACE très bas. Le taux d'amylase n'est utile que pour éliminer très spécifiquement un PK quand il est bas. Toutes les tumeurs kystiques, TIPMP comprises, peuvent en revanche avoir un taux bas (ou élevé).

Toutes ces limites ont deux conséquences :

- Bien que leur histoire naturelle soit de mieux en mieux connue et que les recommandations internationales soient régulièrement mises à jour, la décision d'opérer une TIPMP des canaux secondaires repose encore sur des éléments cliniques et morphologiques (9). Ceci explique largement le pourcentage élevé de chirurgies effectuées à tort, aussi bien trop tôt que trop tard (10).
- Les CS dont on connaît la bénignité et l'histoire naturelle sont régulièrement opérés ou surveillés par excès. Dans une grande série rétrospective internationale de 2 622 cas [11] plus de 50 % des patients avaient été opérés, et cela concernait de nombreux patients pris en charge récemment, essentiellement en raison du doute diagnostique.

Les années à venir devraient enfin nous permettre de mieux orienter nos patients. Plusieurs examens ont été développés et ont, soit atteint une maturité suffisante, soit sont en cours d'évaluation avec des résultats prometteurs. Les objectifs de cette revue sont de connaître ces nouvelles techniques diagnostiques et de proposer un algorithme les intégrant.

Connaître les nouvelles techniques (cellvizio, pince à biopsie endo-kystique, kystoscopie, analyse du liquide avec marqueurs moléculaires) et leurs résultats

Les techniques dites « à travers l'aiguille »

Trois techniques peuvent se pratiquer lors d'une ponction sous EE en utilisant le canal interne d'une aiguille à ponction de gros calibre (19G). Le système est alors glissé en remplacement du stylet habituel.

La kystoscopie

Elle utilise la sonde constituée de plusieurs milliers de fibres optiques de la première version du cholédocoscope Spyglass®, (Boston Scientific, Natick, Mass, USA) et une console spécifique. Elle permet d'avoir une vue optique de la face interne

du kyste. Une seule série a été publiée (12) depuis l'étude initiale de Nakai *et al* en 2015 (13). Les deux études ont été essentiellement observationnelles, recherchant des critères endoscopiques susceptibles d'être discriminants. Seule la présence d'un liquide « nuageux » intra-kystique s'est avérée spécifique d'une lésion mucineuse. Les autres éléments décrits étaient insuffisamment spécifiques pour être utiles. En pratique, l'apport de la kystoscopie était néanmoins quasi nul dans l'étude de Nakai *et al*. En effet si les performances pour poser le diagnostic de lésion mucineuse étaient bien supérieures à celles de l'ACE avec un cut-off de 192, elles n'étaient pas supérieures aux performances du string test.

L'avenir de cette méthode paraît improbable.

La biopsie intra-kystique

Elle s'effectue à l'aide d'une micro-pince glissée à la place du stylet de l'aiguille 19G. La pince permet d'effectuer une ou plusieurs biopsies de la paroi, elle peut être retirée et réinsérée dans l'aiguille. Jusqu'en 2016, des cas isolés étaient décrits. En 2018, trois séries rétrospectives ont été publiées incluant au total 100 patients dont 15 cas opérés (14-16). Le succès technique (ouverture de la pince et extraction de celle-ci après prélèvement) a été obtenu dans 87 à 100 % des cas. La principale limite était liée à la localisation du kyste et à la nécessité d'un abord duodénal. L'histologie a été analysable dans 50 à 90 % des cas avec un diagnostic posé dans 36 à 71 % des cas. Trois complications ont été notées dans une série : 2 infections de kyste, une pancréatite aiguë modérée. Une série prospective a également été publiée fin 2018 (17). Réalisée dans 7 centres aux USA, elle a inclus 114 patients ayant des lésions majoritairement supérieures à 3 cm. Il y a eu 2 % d'échecs techniques pour sortir la pince de l'aiguille pour des lésions céphaliques. La cytologie effectuée sur le liquide prélevé avant les micro-biopsies a été adéquate (présence de cellules interprétables) dans 37 % de cas pour seulement 13 % de diagnostic posé. En comparaison les micro-biopsies effectuées (3 passages avec 2 à 3 « biopsies » à chaque fois) ont été beaucoup plus performantes avec un tissu analysable histologiquement dans 83 % des cas pour 66 %

de diagnostic porté au total. Dans deux cas une dysplasie de haut grade (DHG) dans une TIPMP était mise en évidence sur la micro-biopsie sans qu'elle n'ait été suspectée en EE (pas de nodule mural). Vingt-trois patients ont été opérés. Le diagnostic final a été concordant avec celui porté par les biopsies quand elles étaient concluantes (21/21). Les complications ont été plus nombreuses qu'attendues avec 6,3 % de saignement actif dans le kyste après la biopsie (sans nécessité de transfusion ou de geste d'hémostase) et 5,3 % de pancréatite aiguë.

D'autres études prospectives avec plus de patients opérés sont maintenant indispensables pour préciser :

- **Quelles sont les performances réelles de la technique** : trois des tumeurs kystiques les plus fréquentes (TIPMP, CM et TNE) ont un épithélium ou une prolifération cellulaire discontinue. L'échantillonnage effectué par la pince étant extrêmement faible, le pourcentage de cas non contributif devrait rester significatif (34 % de diagnostic restant inconnus dans l'étude prospective publiée).

- **Quelle est la morbidité** : le risque hémorragique est à évaluer plus précisément, en particulier pour les CS dont la vascularisation est très abondante et superficielle. C'est une hémorragie gravissime qui avait conduit à l'arrêt de l'utilisation de la brosse intra-kystique dans les années 2000. Le risque de pancréatite aiguë doit également être étudié attentivement dans les futures études, puisque le taux constaté dans l'étude prospective précitée était le triple de ce qui est habituellement observé lors d'une ponction de kyste pancréatique avec une aiguille 19G (1,63 % de risque dans une méta-analyse de Zhu *et al* incluant 242 patients). Enfin, il sera important de savoir s'il est possible de diminuer cette morbidité en diminuant le nombre de biopsies (6 à 9 dans l'étude prospective américaine), tout en gardant des performances comparables.

- **Quelles sont les indications les plus pertinentes** : la possible mise en évidence de foyers de DHG dans les TIPMP pourrait être déterminante pour l'utilisation de cette technique dans des cas sélectionnés.

En résumé, la biopsie intra-kystique est prometteuse sous réserve d'une réduction de la morbidité. Ses indications restent à préciser. La pince à biopsie intra-kystique est déjà disponible sur le marché, mais il paraît trop tôt pour la diffuser hors protocole ou pour l'intégrer dans un algorithme.

La microscopie confocale (nCLE)

Elle nécessite, outre la sonde, une console spécifique et l'injection intra-veineuse de fluorescéine. Son intérêt pour le diagnostic des kystes pancréatiques est étudié depuis une dizaine d'années. Au total, plus d'une dizaine de séries incluant plus de 600 patients ont été publiées (13,18-24). Les séries initiales se sont attaché à décrire les images et à les corrélérer à l'histologie, *in-vivo* et *ex-vivo* (18-23). Ainsi, l'aspect de vascularisation typique du CS en nCLE est directement corrélé à l'histologie du CS et à sa vascularisation sous-épithéliale unique dans les lésions kystiques pancréatiques et de ce fait pathognomonique. Trois séries ont étudié l'accord intra et inter-observateur. Enfin, une large série prospective multicentrique française a inclus 209 patients dont 78 avec un diagnostic cyto-histologique formel (24).

La compilation des études publiées a montré que la principale morbidité

observée était la pancréatite aiguë induite dans 2,56 % des cas. Ces résultats sont proches de ceux de la ponction d'un kyste pancréatique sans nCLE (25). Un saignement intra-kystique sans conséquence clinique est survenu dans 0,7 % des cas. Aucun effet secondaire sérieux lié à l'injection de fluorescéine n'a été relevé.

Les performances de la nCLE ont été remarquables dans l'étude la plus importante (24) avec 1,5 % d'échec technique et un diagnostic porté dans 83 % des cas. Concernant les diagnostics de CS et de lésion mucineuse, la spécificité était proche de 100 % et la sensibilité autour de 90 %. Les principales limites de la méthode étaient : une sensibilité de seulement 70 % pour le diagnostic de CM, une spécificité imparfaite pour le diagnostic de TNE (alors que la sensibilité était parfaite) et enfin l'absence de signe suffisamment sensible et spécifique pour le diagnostic de pseudokyste. Dans les séries ayant comparé la nCLE à l'EE et au taux d'ACE, la nCLE était significativement plus performante que les autres méthodes pour différencier les lésions mucineuses des lésions non mucineuses et pour différencier les tumeurs kystiques bénignes des tumeurs kystiques ayant un risque d'évoluer vers la malignité (24).

Les accords intra- et inter-observateurs étaient > 80 % dans l'étude la mieux conduite (26).

L'impact sur le diagnostic et sur la prise en charge a aussi été évalué (27) : Un panel de 5 experts du pancréas (dont 2 chirurgiens) a analysé les 206 cas de l'étude Contact en aveugle. Quand le résultat de la nCLE était ajouté aux résultats de l'histoire clinique (incluant l'imagerie en coupe), de l'échoendoscopie et de l'analyse du liquide intra-kystique (marqueurs tumoraux et cytologie), l'impact sur le diagnostic final et la prise en charge était significatif. Le diagnostic était modifié ou affiné dans 27 % des cas, les experts avaient un haut niveau de confiance passant de 62 à 83 % des cas et l'accord inter-observateur progressait de 0,45 à 0,70 avec une concordance entre les 5 experts passant de 29 % à 61 % des cas. De la même manière la prise en charge était significativement différente dans 28 % de cas, l'accord inter-observateur augmentait (0,36 à 0,64) ainsi que le pourcentage de cas où tous les experts étaient concordants (30 % à 54 %).

Cette technique est maintenant « mature » pour être intégrée dans l'algorithme de diagnostic des lésions kystiques pancréatiques (figure 1).

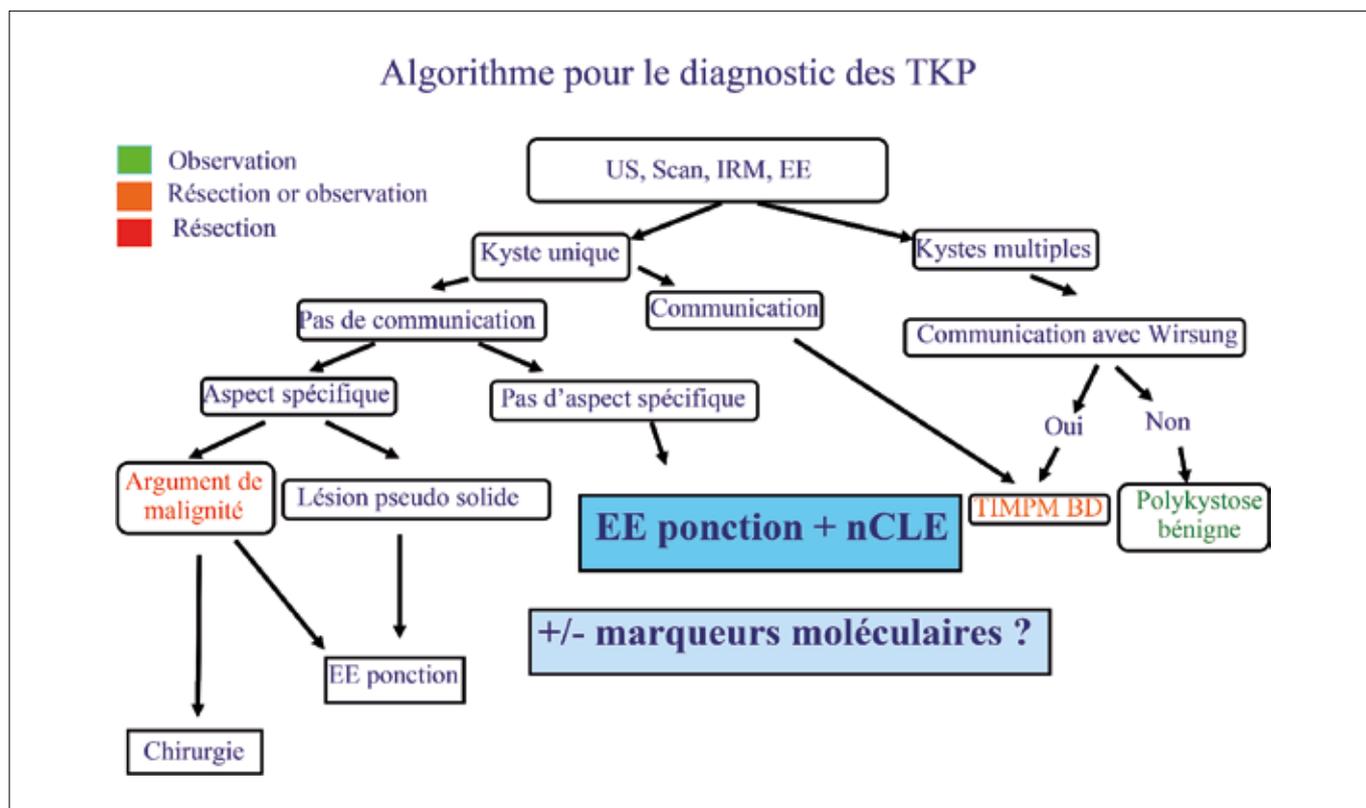


Figure 1

L'analyse moléculaire du liquide du kyste

Les techniques d'extraction et d'amplification de l'ADN cellulaire extrait du liquide intra-kystique se sont développées ces dernières années. La présence d'altérations génétiques, en particulier la perte ou l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs donnent des orientations diagnostiques et pronostiques de progression vers l'adénocarcinome [28,29]. Les premières techniques de séquençage (technique de Sanger) donnaient des résultats largement supérieurs à la cytologie et ils se sont encore améliorés avec la dernière génération de séquençage. Cette dernière nécessite un pourcentage moins élevé d'allèle mutant pour les détecter. Outre des performances diagnostiques accrues, l'analyse de l'ADN cellulaire requiert très peu de liquide. Dans une série prospective sur plus de 600 patients (30) l'étude de l'ADN était possible dans 93 % des cas alors que l'étude de l'ACE n'était possible que dans 72 % des cas et que la cytologie n'était contributive que dans 40 % des cas.

Dans la série prospective la plus récente (30) qui se confrontait au diagnostic posé par l'étude histologique de la pièce opératoire la présence de mutations KRAS et/ou GNAS (utilisant la dernière technique de séquençage) était retrouvée dans 96 à 100 % des TIPMP et 30 % des CM. La sensibilité et la spécificité pour faire le diagnostic de lésion mucineuse étaient respectivement de 89 % et 100 % en amélioration par rapport à la technique historique de Sanger qui n'avait qu'une sensibilité de 65 % (spécificité de 100 % également). On retrouvait également dans 14 % à 38 % des TIPMP une inactivation du gène suppresseur de tumeur RNF43 [28]. Les performances du séquençage pour le diagnostic de CS restent à préciser. Dans les descriptions initiales, la présence d'allèles mutants du gène VHL (VonHippel Lindau) était très spécifique du diagnostic (28). En fait cette mutation est aussi retrouvée dans certaines tumeurs neuroendocrines kystiques. De plus, la sensibilité est probablement plus basse (66 % dans la série de Singhi *et al*) (30) que cela n'avait été rapporté initialement (28).

Un intérêt supplémentaire de ces techniques d'analyse de l'ADN du liquide de ponction est le potentiel

qu'elles auraient à mettre en évidence le caractère avancé (dégénérescence ou DHG) des lésions mucineuses. Ainsi dans la série de Singhi des mutations complémentaires de gènes (TP53, PIK3CA, PTEN, et/ou AKT1) étaient présentes dans ces situations avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 97 %.

La technique s'affine et progresse. Sa place dans les algorithmes va se préciser dans les années à venir. Pour le diagnostic de nature des lésions kystiques pancréatiques, son intérêt est pour l'instant limité par la faible sensibilité pour le diagnostic de CM et les performances insuffisantes pour le diagnostic de TNE ou de CS (avec les techniques récentes). Les performances de la méthode pour sélectionner les lésions de TIPMP à risque sont en revanche excellentes et pourraient la rendre très rapidement indispensable pour aider les cliniciens dans la délicate sélection des TIPMP à opérer.

Quelles sont les limites actuelles des méthodes les plus abouties (nCLE et analyse de l'ADN) ?

Pour la nCLE, qui présente le meilleur rapport analyse scientifique/disponibilité pour le diagnostic de nature des kystes, la principale limite à sa diffusion est économique tant qu'aucune prise en charge n'est prévue par notre système de santé. Une étude médico-économique française a pourtant montré que la méthode était « rentable » en diminuant le coût des chirurgies inutiles des CS (31). Le résultat serait encore plus flagrant en intégrant l'économie des examens de suivi inutiles.

Une deuxième limite est représentée par l'apprentissage nécessaire de cette nouvelle technique d'imagerie. Cet élément ne doit cependant pas décourager les échoendoscopistes : techniquement, l'examen est très comparable à une ponction de kyste classique et les images à retenir sont peu nombreuses et bien décrites. Une vidéothèque va prochainement être disponible pour faciliter cet apprentissage.

Pour l'analyse des mutations de l'ADN intra-kystique les possibilités « pratiques » sont en développement. Les laboratoires d'analyse biologique sont en train de s'équiper et pourront à assez court terme proposer ce service. Le coût est pour le moment comparable à celui d'un examen par microscopie confocale, mais devrait

diminuer. Cet examen (lorsqu'il sera pris en charge) pourrait rapidement prendre sa place dans l'évaluation du risque de dégénérescence des TIPMP.

Conclusion

Le diagnostic et la prise en charge des tumeurs kystiques du pancréas sont devenus une préoccupation fréquente du gastroentérologue. Les nouvelles techniques diagnostiques qui se sont développées ces dernières années sont arrivées à maturité pour la microscopie confocale et sont très prometteuses pour l'analyse de l'ADN intra-kystique. Elles vont sans aucun doute améliorer la qualité de notre diagnostic et nous permettre de mieux adapter la prise en charge de nos patients dès que le problème économique lié à leur utilisation sera levé.

Références

1. Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, *et al*. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* 2012; 152 (3 Suppl 1): S4-12.
2. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P. Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015; 148: 819-822.
3. Lu X, Zhang S, Ma C, *et al*. The diagnostic value of EUS in pancreatic cystic neoplasms compared with CT and MRI. *Endosc. Ultrasound* 2015; 4: 324-9.
4. Lee HJ, Kim MJ, Choi JY, *et al*. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. *Clin Radiol* 2011; 66:315-21.
5. Gaddam S, Ge PS, Keach JW, *et al*. Suboptimal accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiation of mucinous and nonmucinous pancreatic cysts: results of a large multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2015; 82:1060-1069.
6. Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S, *et al*. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatol* 2013;13:48-57.
7. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:383-389.

8. Park WG-U, Mascarenhas R, Palaez-Luna M, *et al*. Diagnostic Performance of Cyst Fluid Carcinoembryonic Antigen and Amylase in Histologically Confirmed Pancreatic Cysts. *Pancreas* 2011;40:42-45.
9. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V *et al*. International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012;12:183-197.
10. Palaez-Luna M, Chari ST, Smyrk TC, *et al*. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1759-1764.
11. Jais B, Rebours V, Malleo G, *et al*. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut* 2016; 65(2):305-12.
12. Chai N, Feng J, Guo Y, *et al*. Preliminary study of single-operator cholangioscopy for diagnosing pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 208-218.
13. Nakai Y, Iwashita T, Park DH, *et al*. Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study. *Gastrointest Endosc* 2015; 81:1204-1214.
14. Mittal C, Obuch JC, Hammad H, *et al*. Technical feasibility, diagnostic yield, and safety of microforceps biopsies during EUS evaluation of pancreatic cystic lesions (with video). *Gastrointest Endosc*. 2018;87:1263-1269.
15. Basar O, Yuksel O, Yang DJ, *et al*. Feasibility and safety of microforceps biopsy in the diagnosis of pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc*. 2018;88:79-86.
16. Initial experience with EUS-guided micro-biopsy forceps in diagnosing pancreatic cystic lesions: A multicenter feasibility study (with video). Kovacevic B, Karstensen JG, Havre RF, *et al*. *Endosc Ultrasound*. 2018 Aug 27. doi: 10.4103/eus.eus_16_18.
17. Histologic Analysis of Endoscopic Ultrasound-guided Through the Needle Microforceps Biopsies Accurately Identifies Mucinous Pancreas Cysts. Yang D, Trindade AJ, Yachimski P, *et al*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov 21. pii: S1542-3565(18)31270-9.
18. Konda VJ, Aslanian HR, Wallace MB, *et al*. First assessment of needle-based confocal laser endomicroscopy during EUS-FNA procedures of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1049-1060.
19. Konda VJ, Meining A, Giovannini M, *et al*. A pilot study of in vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle-based confocal laser endomicroscopy under endosonographic guidance. *Endoscopy* 2013;45:1006-1013.
20. Napoléon B, Lemaistre AI, Pujol B, *et al*. A novel approach to the diagnosis of pancreatic serous cystadenoma: needle-based confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy* 2015; 47: 26-32.
21. Napoléon B, Lemaistre AI, Pujol B, *et al*. In vivo characterization of pancreatic cysts by needle-based confocal laser endomicroscopy (nCLE): proposition of a comprehensive nCLE classification confirmed by an external retrospective evaluation. *Surg Endosc* 2016; 30: 2603-2612.
22. Kadayifci A, Atar M, Basar O, *et al*. Needle-based confocal laser endomicroscopy for evaluation of cystic neoplasms of the pancreas. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1346-1353.
23. Krishna SG, Modi RM, Kamboj AK, *et al*. In vivo and ex vivo confocal endomicroscopy of pancreatic cystic lesions: A prospective study. *W J Gastroenterol* 2017; 23: 3338-3348.
24. Napoléon B, Palazzo M, Lemaistre AI, *et al*. Needle-based confocal laser endomicroscopy of pancreatic cystic lesions: a prospective multicenter validation study in patients with definitive diagnoses. *Endoscopy* 2018 Oct 22. doi: 10.1055/a-0732-5356.
25. Zhu H, Jiang F, Zhu J, *et al*. Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc* 2017;29:667-675.
26. Krishna SG, Brugge WR, Dewitt JM, *et al*. Needle-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of pancreatic cystic lesions: an international external interobserver and intra-observer study. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 644-654.
27. Palazzo M, Sauvanet A, Gincul R *et al*. Impact of needle-based confocal laser endomicroscopy on the therapeutic management of single pancreatic cystic lesions. En soumission.
28. Springer S, Wang Y, Dal Molin M, *et al*. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;149:1501-10.
29. Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD *et al*. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1095-1102.
30. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, *et al*. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut* 2018; 67: 2131-2141.
31. Le Pen C, Palazzo L, Napoléon B. A health economic evaluation of needle-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of pancreatic cysts. *Endosc Int Open* 2017; 05: E987-E995.

LES CINQ POINTS FORTS

Aucun examen d'imagerie ne permet d'affirmer un cystadénome séreux.

Aucune tumeur kystique n'est exclue par un taux bas d'amylase ou d'ACE intra-kystique.

L'innocuité de la biopsie par pince endo-kystique reste à valider.

Un aspect typique en endomicroscopie confocale permet de conclure de manière quasi-certaine au diagnostic de cystadénome séreux ou de lésion mucineuse.

L'analyse moléculaire du liquide de ponction permet de détecter certaines mutations qui sont des marqueurs spécifiques et sensibles des lésions mucineuses dégénérées ou en dysplasie de haut grade.

Questions à choix unique

Question 1

Quelle est la réponse juste ?

- A. Un taux bas d'amylase exclut une TIPMP
- B. Un taux d'ACE inférieur à 5 est spécifique à 95 % d'un cystadénome séreux ou d'un pseudokyste
- C. Une IRM typique permet de conclure formellement au diagnostic de cystadénome séreux
- D. L'analyse cytologique du liquide de ponction est non concluante dans plus d'1 cas sur 2
- E. Le string test est très sensible pour le diagnostic de lésion mucineuse

Question 2

Quelle est la réponse fautive ?

- A. L'utilisation d'une aiguille de ponction de 19G est nécessaire pour effectuer une kystoscopie, une micro-biopsie ou un examen par endomicroscopie confocale de la paroi du kyste
- B. L'injection de fluorescéine est nécessaire pour l'endomicroscopie confocale
- C. La kystoscopie est l'examen le plus prometteur pour poser le diagnostic de nature d'un kyste du pancréas
- D. L'analyse moléculaire du liquide du kyste est basée sur la recherche de fragments d'ADN provenant des cellules du kyste
- E. La kystoscopie et l'endomicroscopie confocale utilisent des fibres optiques

Question 3

Quelle est la réponse fautive ?

- A. La très haute spécificité de l'endomicroscopie confocale pour le diagnostic de cystadénome séreux est expliquée par la vascularisation sous-épithéliale spécifique de ce kyste
- B. La distribution hétérogène de l'épithélium peut expliquer les échecs des micro-biopsies
- C. La morbidité de la micro-biopsie à la pince est < 3 %
- D. Les coûts d'une procédure avec l'endomicroscopie confocale ou avec l'analyse moléculaire sont sensiblement les mêmes
- E. L'analyse moléculaire de deuxième génération du liquide de kyste ne se fait pour le moment que dans peu de laboratoires