

Prise en charge d'un kyste pancréatique de découverte fortuite

 **Maxime PALAZZO**

 Service d'endoscopie digestive, Hôpital Européen, 6 rue Désirée Clary, 13003 Marseille (France)
 palazzomaxime@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principaux diagnostics et leur histoire naturelle
- Connaître les critères d'un diagnostic étiologique
- Connaître les modalités de surveillance
- Connaître les principes thérapeutiques et leurs indications

LIENS D'INTÉRÊT

Boston Scientific, Creo Médical

MOTS-CLÉS

Kyste pancréatique, TIPMP, Echoendoscopie

ABRÉVIATIONS

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire
 CS : Canaux Secondaires
 CPP : Canal Pancréatique Principal
 EE : ÉchoEndoscopie
 IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
 LKP : Lésions Kystiques Pancréatiques
 LST : Lateral Spreading Tumor
 MCA : cystadénome mucineux
 PanIN : Pancreatic Intraepithelial Neoplasia
 SCA : cystadénome séreux
 TIPMP : Tumeur Intracanaulaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas
 TKP : Tumeurs Kystiques du Pancréas
 TNE : Tumeur NeuroEndocrine
 TSPP : Tumeur Solide et Pseudo Papillaire

Introduction

Les LKP sont très fréquentes en population générale et leur prévalence augmente avec l'âge. Elles sont dans la grande majorité des cas asymptomatiques, découvertes fortuitement à l'occasion d'une imagerie abdominale. Leur prévalence varie de 2,5 % à 5 % de la population entre 50 et 60 ans, de 5 % à 10 % entre 60 et 70 ans, de 10 % à 20 % entre 70 et 80 ans et atteint 30 % après 85 ans. 80 % des LKP sont des tumeurs kystiques du pancréas (TKP). Les 20 % restants sont des lésions inflammatoires survenant après une pancréatite aiguë ou dans le cadre d'une pancréatite chronique.

D'un point de vue histopathologique, on distingue les TKP vraies, les plus fréquentes, qui sont des proliférations tumorales avec un éventuel potentiel de dégénérescence, et les TKP non proliférantes beaucoup plus rares, dystrophiques ou malformatives. On distinguera, à part, les cystadénocarcinomes conventionnels et les cystadénocarcinomes à cellules acinaires.

Le but de la prise en charge de ces lésions est de faire un diagnostic précis de leur nature histologique, de déterminer leur risque de dégénérescence, pour décider de les surveiller ou de les opérer si nécessaire.

Principaux diagnostics et histoire naturelle

Les tumeurs kystiques vraies

Par ordre décroissant de prévalence sont observées :

- La Tumeur Intra Canalaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas (TIPMP) qui représente 60 à 70 % des TKP ;
- Le cystadénome séreux (SCA) qui représente 15 à 20 % des TKP ;
- Le cystadénome mucineux (MCA) qui représente 5 à 10 % des TKP ;
- La tumeur neuroendocrine (TNE) kystique qui représente moins de 2 % des TKP ;
- La Tumeur Solide et Pseudo Papillaire (TSPP) qui représente moins de 1 % des TKP.

La TIPMP

Les tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) sont des lésions précancéreuses canalaire intraépithéliales développées aux dépens des canaux pancréatiques (principal ou/et secondaires). La TIPMP présente un épithélium de type mucineux avec production de mucus. Au cours du processus d'oncogenèse, des papilles commencent à se former et 4 phénotypes cellulaires distincts ont été décrits :

- le type intestinal (35 % des cas), le plus symptomatique, car étant celui qui sécrète le mucus le plus visqueux et le plus abondant ;
- le type gastrique (45 % des cas), le moins agressif en termes de risque de dégénérescence ;
- le type pancréatobiliaire (15 % des cas), le plus agressif en termes de dégénérescence ;
- le type oncocytaire (5 % des cas).

La TIPMP présente une séquence évolutive comparable à celle des adénomes coliques avec une progression depuis la dysplasie de bas grade vers la dysplasie de haut grade, puis vers l'adénocarcinome micro invasif et enfin l'adénocarcinome invasif.

La TIPMP est extrêmement fréquente dans la population après 60 ans. Le sexe ratio est de 1. On distingue l'atteinte localisée aux canaux secondaires (CS) de l'atteinte du canal pancréatique principal (CPP). L'atteinte des canaux secondaires est la plus fréquente (75 % des cas) et son risque de dégénérescence est 3,3 %, 6,6 % et 15 % respectivement à 5, 10 et 15 ans (1). L'atteinte isolée du canal pancréatique principal est rare (5 % des cas), mais de 20 % lorsqu'associée à l'atteinte des CS (on parle alors de TIPMP mixte). Son risque de dégénérescence est élevé à court et moyen terme. Lorsque la dilatation du CPP dépasse 10 mm, et surtout 15 mm, le risque de cancérisation est de 40 % après 5 ans d'évolution, 80 % après 10 ans et est proche de 100 % après 15 ans (2).

Cette évolution est le plus souvent assez lente et le pronostic de l'adénocarcinome invasif développé sur un kyste connu, découvert au cours de la surveillance, est meilleur que celui de l'adénocarcinome ductulaire classique, à taille et stade T

comparable. Néanmoins, 50 % des cancers qui vont survenir au cours du suivi d'une TIPMP CS ne correspondent pas à la dégénérescence d'un kyste de TIPMP CS, mais à la survenue d'un adénocarcinome à distance du kyste que l'on qualifie d'adénocarcinome ductulaire concomitant à la TIPMP (1). L'explication est qu'une partie des patients qui sont porteurs d'une TIPMP CS sont également porteurs d'un autre type de lésion pré-cancéreuse quasiment indétectable en imagerie : la PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia) qui peut elle aussi évoluer de la PanIN 1 à la PanIN 3 (équivalent de la DHG) et enfin à l'adénocarcinome ductulaire.

Cette particularité évolutive complique bien sûr la surveillance des TIPMP CS, car l'adénocarcinome ductulaire concomitant évolue rapidement comme un adénocarcinome ductulaire classique, si bien qu'un intervalle supérieur à un an, entre deux examens de surveillance, peut être responsable de la découverte d'un cancer localement avancé ou métastatique. La connaissance de ce phénomène justifie des intervalles de surveillance rapprochés où l'EE, examen plus invasif que l'imagerie en coupe, garde toute sa place en alternance avec elle, car c'est le seul examen d'imagerie susceptible de détecter les adénocarcinomes ductulaires concomitants de petite taille (3).

La TIPMP des canaux secondaires

Il s'agit d'une prolifération de l'épithélium canalaire qui réalise des papilles centrées par un axe vasculaire sécrétant du mucus, qui s'écoule difficilement, s'accumule donc dans le CS, entraînant la création d'une dilatation kystique du CS. Le canal jonctionnel qui relie le CS kystisé et le CPP n'est pas toujours visible en imagerie canalaire de type IRM ou EE

Lorsque le CS est assez volumineux (supérieur à 2 cm) et posé sur le CPP, il est souvent difficile de mettre en évidence, la communication avec le CPP.

Les principaux éléments du diagnostic positif de TIPMP CS sont :

1. un ou plusieurs kystes de taille variable (qq mm à plusieurs cm), dont au moins un communique avec le CPP, ou se poursuit par un canal jonctionnel ;
2. En EE, l'existence d'une ou plusieurs gouttelettes de mucus, déclives, mobiles éventuellement au changement de position du patient, se présentant comme une zone anéchogène arrondie finement cerclée d'un liseré brillant qui peut se calcifier au cours du temps ;
3. une architecture canalaire (plus longue que large) ;
4. une paroi propre fine ;
5. En EE, un contenu parfois épais alternant des zones anéchogènes et des filaments brillants qui correspondent à des interfaces entre le contenu fluide et le contenu mucoïde.

La TIPMP est souvent faite de kystes uniloculaires, mais parfois le kyste est bilobé ou trifolié.

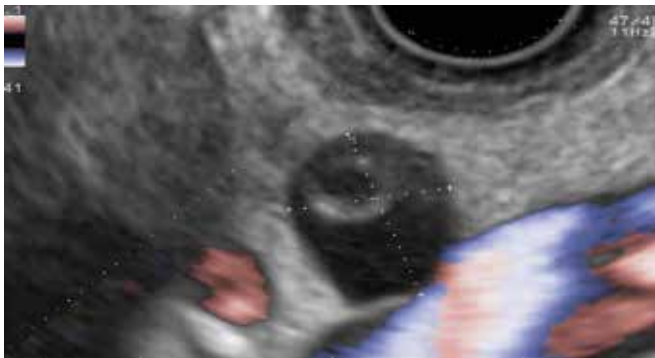
Plus rarement la TIPMP CS est faite de multiples cavités communiquant les unes avec les autres, réalisant un aspect en grappe de raisin. Encore plus rarement, on peut visualiser un aspect en nid d'abeille, qui pose un difficile problème de diagnostic différentiel avec le SCA.

L'évolution naturelle de la TIPMP CS est le plus souvent l'augmentation lente en taille des formations kystiques. Parfois la taille des kystes reste longtemps stable, ce qui ne préjuge pas du caractère définitif de cette stabilité. Rarement leur volume décroît. Parfois un ou plusieurs kystes disparaissent lors des contrôles ultérieurs. Les gouttelettes de mucus peuvent se calcifier.

TIPMP CS unique avec raccordement bien visible au canal pancréatique principal en CP-IRM



TIPMP CS avec gouttelette de mucus intrakystique en EE



La TIPMP du canal pancréatique principal

Dans sa forme isolée (sans dilatation des CS), elle est rare et de diagnostic aisé.

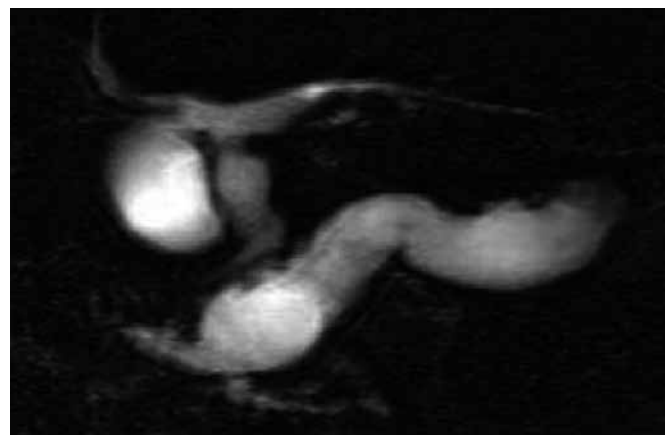
On distingue 4 formes :

- La forme historique, avec un CPP extrêmement dilaté de diamètre supérieur à 15 mm à bords parallèles suivi jusque dans le duodénum, rempli de mucus en EE, la papille en duodénoscopie étant ouverte en museau de tanche, laissant s'écouler du mucus visqueux translucide ou plus épais gélatineux qui l'obstrue. On observe souvent en imagerie des nodules muraux polypoïdes qui prennent le contraste. Il s'agit le plus souvent d'un type intestinal, celui qui produit le plus de mucus, dont l'évolution est lente comme les LST granulaires coliques. La maladie peut être révélée par une insuffisance exocrine ou un diabète. C'est dans cette forme que l'on peut observer une ou des fistules entre le CPP dilaté et l'estomac (face postérieure du pied de la grosse tubérosité), le bulbe duodénal, le 2^e duodénum sus ou sous ampullaire et la voie biliaire principale. Cette fistulisation n'est pas synonyme de dégénérescence macro invasive.

- La forme classique, avec un CPP dilaté de diamètre supérieur à 6 mm. Le problème ici est de déterminer la longueur de l'extension longitudinale de la maladie sur le CPP, pour guider l'importance de la résection pancréatique.
- La forme suspendue, où le CPP est dilaté sur un segment avec une transition progressive vers l'amont et l'aval. Dans ce cas, le CPP est rarement très dilaté et la papille constamment fermée.
- La forme où l'atteinte pariétale du CPP est visible. Il s'agit d'un épaissement discret dépassant rarement 2 mm, irrégulier, circonférentiel, sans dilatation du CPP là où est observé l'épaississement, qui est retrouvé sur 5 à 15 mm de longueur et s'associe à une dilatation d'amont le plus souvent discrète. Cette anomalie est invisible en imagerie en coupe et y apparaît comme une disparité de calibre qui peut évoquer une pancréatite focale.

Sur la pièce d'exérèse est habituellement observé une TIPMP pancréatobiliaire en DHG.

TIPMP CPP « historique » avec dilatation jusqu'au duodénum en CP-IRM



La TIPMP mixte

Il s'agit le plus souvent de multiples lésions de TIPMP CS plus ou moins volumineuses, communicantes pour certaines d'entre elles à plein canal avec le CPP qui est dilaté à plus de 6 mm. Lorsque la dilatation du CPP dépasse 8 mm, le diagnostic de TIPMP mixte doit être considéré comme acquis. En dessous, il est difficile d'écarter une dilatation passive en aval de la communication.

Facteurs de risque de dégénérescence de la TIPMP

Plusieurs aspects observés d'emblée ou au cours du suivi sont prédictifs d'une évolution péjorative. On parle de facteurs de risque élevés de dégénérescence et de facteurs de risques relatif de dégénérescence dans la recommandation européenne de 2018 (4) (à la place des « worrisome features » et des « high risk stigmata » du consensus international de 2012) (5).

Facteurs de risque relatifs de dégénérescence de la TIPMP

1. Atteinte du CPP avec dilatation comprise entre 5 mm et 10 mm ;

2. Diamètre d'un CS supérieur à 40 mm ;
3. Augmentation de diamètre d'un CS de plus de 5 mm en un an ;
4. Existence d'un nodule mural de moins de 5 mm, authentifié par une prise de contraste en imagerie en coupe ou lors de l'EE de contraste ;
5. Pancréatite aiguë ;
6. Découverte d'un diabète de novo ;
7. Élévation du CA-19-9 sérique.

Facteurs de risque élevé de dégénérescence de la TIPMP

1. Atteinte du CPP avec dilatation supérieure à 10 mm ;
2. Présence d'une masse tissulaire parenchymateuse ;
3. Existence d'un nodule mural de plus de 5 mm, authentifié par une prise de contraste en imagerie en coupe ou lors de l'EE de contraste ;
4. Ictère en rapport avec la compression biliaire par la lésion ;
5. Cytologie positive (DHG/Cancer) lors du prélèvement EE-guidé.

Le cystadénome séreux (SCA)

Il est fréquent, découvert le plus souvent chez une femme de plus de 60 ans, également réparti dans la glande, dégénère exceptionnellement, et se présente sous 4 formes morphologiques différentes.

- La forme microkystique classique (45 % des cas), de diagnostic facile par la combinaison en échographie d'une lésion échogène bien limitée contenant d'innombrables microcavités liquidiennes, donnant un aspect feuilleté et TDM avec aspect en nid d'abeille après injection avec calcification centrale dans 30 % des cas. En IRM ; il s'agit d'une image macrokystique en T2 à contours lobulés. En EE de contraste, on retrouve une prise de contraste massive et prolongée de cet aspect feuilleté.
- La forme macrokystique uniloculaire ou multiloculaire à paroi fine et septa fins à contours lobulés en imagerie et en EE, qui représente 38 % des SCA.
- La forme mixte micro et macrokystique qui représente 18 % des SCA. Elle est très piégeuse en imagerie en coupe et peut en imposer pour une TIPMP CS.
- La forme pseudo-solide qui représente 5 % des SCA, qui est une tumeur ronde ou ovale, d'allure solide au scanner, en IRM et EE, prenant massivement le contraste après injection lors de ces examens, pouvant mimer une TNE.

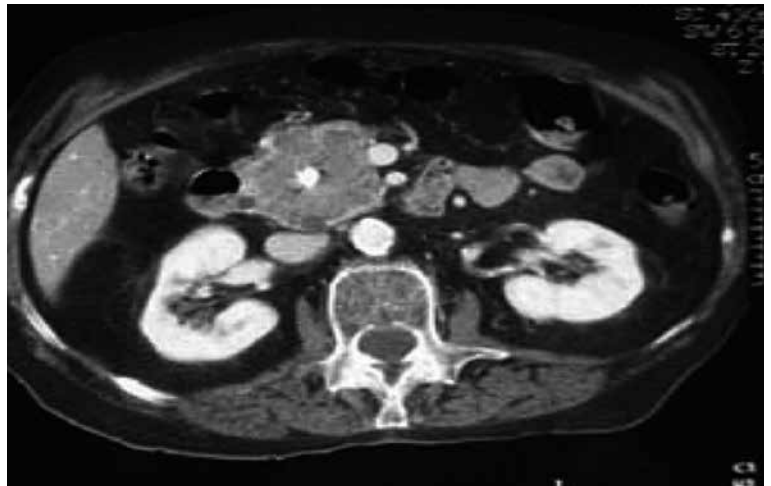
Dans une série multicentrique ayant colligé 2516 SCA (6), 61 % ont été opérés (52 % dans l'année), en raison d'un doute diagnostique avec une TKP mucineuse, principalement une TIPMP CS. Plusieurs raisons expliquent ce pourcentage de chirurgie

mutilante et potentiellement morbide pour une TKP dont le risque dégénérescence est quasi nul :

- Dans 10 % des cas le SCA s'accompagne, au cours du temps, d'une dilatation parfois importante du CPP d'amont, ce qui peut en imposer pour une TIPMP mixte conduisant à la chirurgie.
- Dans 15 % des cas, le SCA accompagne une TIPMP CS concomitante. Lorsqu'il s'agit d'une forme macrokystique ou mixte de SCA et qu'il est volumineux (3 ou 4 cm de diamètre), il est souvent au contact du CPP, conduisant souvent à une exérèse chirurgicale par erreur.
- Dans 15 % des cas le SCA est macrokystique uniloculaire et s'il est situé dans région corporeocaudale et volumineux, chez une femme, évoque faussement un cystadénome mucineux (MCA).
- La forme pseudosolide en impose pour une TNE qui sera opérée.

Pour toutes ces situations, la réalisation d'un prélèvement EE-guidé est nécessaire et permet de redresser le diagnostic.

Cystadénome séreux typique avec calcification centrale en scanner



Cystadénome séreux microkystique avec aspect feuilleté en EE



Le cystadénome mucineux (MCA)

C'est une TKP qui est nettement moins fréquent que le SCA, retrouvée dans 90 % des cas chez une femme. Le MCA est corporéocaudal dans la quasi-totalité des cas, et mesure entre 2 cm et 10 cm de diamètre au moment du diagnostic.

Histologiquement il s'agit d'une TKP dont le revêtement épithélial interne est sécrétant, mucineux, et le contenu mucoïde. La paroi du kyste est collagène et exprime des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone. On parle de stroma ovarien qui est indispensable au diagnostic histologique lors de l'examen anatomopathologique. Il s'agit probablement d'un reliquat d'origine embryologique développé le plus souvent au niveau de la capsule postéro-inférieure de la jonction corporéocaudale féminine. Par analogie avec le pancréas aberrant qui est un reliquat embryonnaire développé le plus souvent au niveau de la grande courbure antrale horizontale, mais qui peut beaucoup plus rarement être développé dans le duodénum ou le fundus, le MCA peut être plus rarement caudal distal, ou isthmo-corporéale, et exceptionnellement céphalique ou masculin.

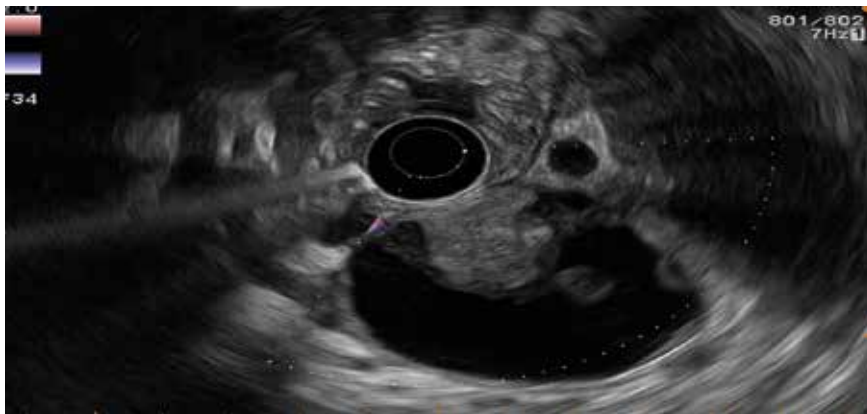
L'épithélium mucineux interne est très souvent abrasé, et ne subsiste que par plage, ce qui explique que certaines techniques de caractérisation microscopique (endomicroscopie confocale ou microbiopsies endokystiques) soient prises en défaut, car n'accédant pas à une portion d'épithélium viable.

Presque toujours bénin lorsqu'il mesure moins de 4 cm de diamètre (7), il est toujours au moins en DHG au-delà de 8 cm de diamètre.

Le risque évolutif de dégénérescence est évalué à 30 % à 5 ans, mais il est en réalité mal connu, car nous ne disposons pas de séries de suivi conséquentes, puisque la majorité des patientes sont opérées. Le fait que de nombreuses observations de cystadénocarcinomes diagnostiqués 10 à 15 ans après une perte de vue aient été rapportées, et que le pic de survenue du cystadénocarcinome survienne entre 65 et 75 ans, suggère qu'il est préférable de convaincre les patientes porteuses d'un MCA de se faire opérer dès qu'une taille est supérieure à 40 mm, car le risque évolutif au long cours pourrait être comparable à la TIPMP du CPP.

En imagerie et en EE, il s'agit d'une tumeur le plus souvent uniloculaire, ronde, ayant une paroi propre de 1 à 3 mm, qui prend modérément le contraste en imagerie et en EE de contraste. En EE de contraste, la prise de contraste est brève, dure le plus souvent moins de 20 secondes. Il existe souvent plusieurs septas plus épais que dans le cas du SCA macrokystique. Le contenu est souvent épaissi avec parfois un sédiment déclive. Dans 20 % des cas, on observe des calcifications de la paroi en coquille d'œuf qui témoignent de l'an-

Cystadénome mucineux avec nodule mural en EE



cienneté du processus tumoral et sont un argument supplémentaire pour proposer une exérèse.

Le principal diagnostic différentiel du MCA est le SCA macrokystique uniloculaire ou pauci loculaire. Le prélèvement EE-guidé aidé si besoin des techniques ancillaires intrakystiques (cf. *infra*) redresse facilement le diagnostic.

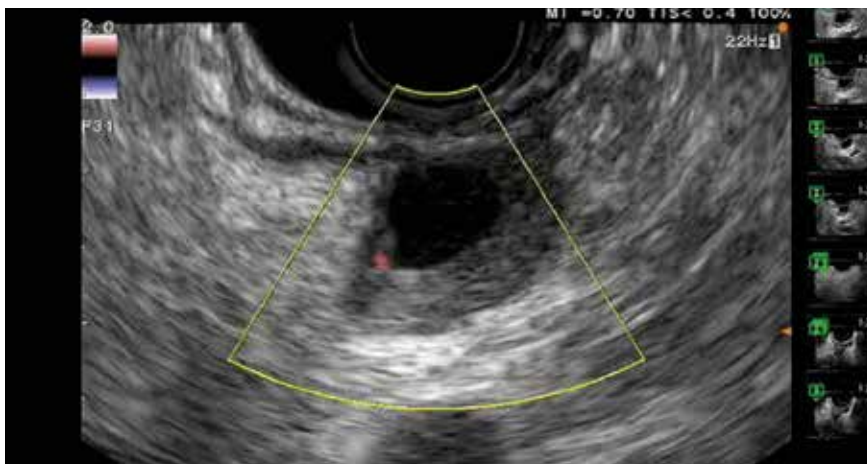
La tumeur neuroendocrine kystique

Elle est rare, le plus souvent bénigne et de bas grade. Elle doit être distinguée de la volumineuse TNE solide qui contient des petites images kystiques.

Il en existe 2 formes morphologiques :

- La forme complètement kystique de 5 à 30 mm de diamètre, ronde, ayant un contenu transsonore, et surtout une paroi vraie charnue, régulière de 1 à 2 mm d'épaisseur, où on voit circuler un vaisseau en mode doppler. L'EE de contraste montre une prise de contraste précoce massive de cette paroi, emportant la conviction
- la forme kystique à paroi très charnue de plus de 3 mm d'épaisseur, ayant un contenu kystique moins important en volume, un ou plusieurs septas épais. Cet aspect pourrait ressembler à une TIPMP CS à paroi très épaisse tumorale, ou à un petit MCA ayant une paroi très épaisse, mais en EE, on observe cette vascularisation importante de la paroi et des septas en mode doppler et surtout une prise de contraste précoce, massive et prolongée en EE de contraste.

Tumeur neuroendocrine kystique en EE



Le diagnostic est facilement confirmé par une ponction EE-guidée utilisant une aiguille coupante de 22G qui ramène un liquide fluide, eau de roche ou discrètement hématique, ayant les mêmes caractéristiques que le SCA macrokystique mais riche en Chromogranine A. Une fois la seringue de liquide retirée, et le kyste complètement collabé, la ponction de la portion charnue permet d'obtenir le plus souvent le diagnostic de certitude histologique et le grade de prolifération.

La tumeur solide et pseudo papillaire (TSPP)

C'est une tumeur rare, potentiellement maligne si elle évolue longtemps, dont la présentation en imagerie est très polymorphe. Classiquement, elle touche la femme jeune de moins de 30 ans, siège avant tout dans la région corporéocaudale, est souvent volumineuse (> 4 cm) au moment du diagnostic. Elle peut aussi toucher l'enfant ou l'adolescent, plus souvent un garçon, et siège alors électivement dans la tête (tumeur de Frantz des pédiatres).

La TSPP est le plus souvent une tumeur solide, bien limitée, encapsulée, hypoéchogène, assez richement vascularisée en mode contraste, d'autant plus qu'elle est petite (< 2 cm, aspect pseudo endocrine). Elle possède souvent des plages liquidiennes plutôt périphériques mal limitées, évocatrices du diagnostic, parfois de multiples et parfois de volumineuses calcifications. Plus rarement, elle se présente comme une tumeur kystique de plusieurs centimètres de diamètre, à paroi épaisse (> 3 mm), mais une composante solide satellite est le plus souvent présente. Parfois il s'agit d'une tumeur apparemment solide mais avec des zones d'échostructure variable (échogène, hypoéchogène, mixte), avec en contraste des zones riches en contraste, d'autres pauvres en contraste et d'autres avasculaires. À titre exceptionnel, elle peut avoir une architecture microkystique mimant un SCA.

Le diagnostic en imagerie en coupe est souvent proposé par l'association TDM et IRM dans la forme classique caudale de la femme de moins de 40 ans, et il n'y a pas d'indication de prélèvement sous EE. Lorsque ce n'est pas le cas, et notamment lorsque la tumeur est céphalique, le diagnostic est facilement obtenu par le prélèvement EE-guidé (22G coupante), avec une immunohistochimie positive à la bêta-caténine. L'effraction capsulaire spontanée, traumatique ou lors de l'acte chirurgical est source de récurrence abdominale et de métastases hépatiques. Par analogie, il n'est pas recommandé de réaliser des prélèvements EE-guidés à visée diagnostique, par voie trans gastrique (risque d'essaiage), si le diagnostic est suspecté ou possible, et que la taille de la lésion est en soit une indication opératoire.

Les TKP non proliférantes

Elles sont rares et il en existe plusieurs types : par ordre de fréquence décroissant :

- Le lymphangiome kystique : c'est une malformation lymphatique péri et intra pancréatique le plus souvent céphalique périphérique avec des structures liquidiennes tubulaires et des formations kystiques ayant des septas, communicantes entre elles. Lorsqu'une des formations macrokystiques est volumineuse, c'est le prélèvement qui affirme diagnostic en ramenant un recueil laiteux riche en lymphocytes (sur

l'examen biologique et l'examen cytologique) et riche en chylomicrons sur l'examen biochimique.

- Le kyste lympho-épithélial : Il s'agit d'une lésion dysembryoplasique bénigne dont le revêtement est un épithélium épidermoïde entouré par un tissu lymphoïde. Le contenu du kyste est fait de lamelles de kératine. Il siège le plus souvent dans le pancréas gauche. Il est ovale, mesure de 15 à 50 mm de diamètre, touche plutôt l'homme. L'imagerie est en défaut pour le diagnostic. Au scanner, on peut observer des amas hyperdenses dans le kyste. En EE, dans ce cas on observe un kyste ayant une paroi de 1 à 3 mm et un contenu épais et des amas de débris. Dans la forme typique, le contenu est très épais fait d'une bouillie de grumeaux ponctiformes hyperéchogènes et hypoéchogènes. Dans tous les cas où il est réalisé, le prélèvement EE-guidé avec étude cytologique permet le diagnostic en montrant des lymphocytes, des amas de kératine et des amas de cellules épidermoïdes. À noter que l'étude biochimique est trompeuse puisque le taux d'ACE intra kystique est très élevé.

Le pseudokyste

Il est la conséquence d'une pancréatite aiguë nécrosante ou d'une pancréatite chronique calcifiante. Sa découverte fortuite est rare, raison pour laquelle il ne sera pas traité spécifiquement dans cette mise au point.

Prélèvements EE-guidés et techniques ancillaires dans les TKP

De manière générale, en l'absence de technique ancillaire intra kystique, le prélèvement du liquide kystique est réalisé à l'aide d'une aiguille de 22G standard.

Une antibioprofylaxie est recommandée.

L'aspect macroscopique du liquide kystique

En cas de liquide visqueux c'est-à-dire lorsque le « string-sign » est positif, il est spécifique d'une TKP mucineuse. Le « string-sign » consiste en l'étirement entre l'index et le pouce du liquide kystique. Si le liquide est étiré sous la forme d'une corde de plus de 1 cm de long pendant plus de 1 seconde, le « string-sign » est positif (8).

En cas de liquide laiteux, il est très spécifique d'un lymphangiome kystique.

« String-sign » positif dans une TIPMP des canaux secondaires



Aspect laiteux du liquide kystique dans un lymphangiome kystique



En cas de liquide brun, c'est évocateur d'un pseudokyste post-nécrotique.

En cas de liquide citrin fluide, l'aspect est compatible avec un SCA, mais dans certaines TIPMP CS, TNE kystique, certains MCA et certains pseudokystes rétentionnels, l'aspect peut être comparable.

L'étude cytologique du liquide kystique

En l'absence de nodule mural ou de paroi épaisse qui peut être biopsiée après avoir évacué le liquide, l'étude cytologique est globalement décevante avec une sensibilité de 50-60 % (9).

L'étude biochimique du liquide kystique

- Le dosage de l'amylase n'est utile que si le taux est bas < 250 u/ml, car cela exclut le diagnostic de pseudokyste.
- Taux d'ACE : Lorsqu'il est < 5 ng/ml, c'est évocateur du SCA avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 80 %. Lorsqu'il est > 192 ng/ml, c'est évocateur de TKP mucineuse (sans discrimination entre MCA et TIPMP CS avec une sensibilité de 60 % et une spécificité de 90 % (10).
- Taux de glucose : Lorsqu'il est < 0,5 g/l, c'est évocateur d'une TKP mucineuse avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 85 % et une précision diagnostique de 94 %, significativement plus sensible et plus précis que le taux d'ACE.
- Taux de glucose et taux d'ACE : l'association des 2 mesures n'améliore pas significativement la précision diagnostique du taux de glucose pris isolément (11).

La micro-biopsie intra kystique

La réalisation de micro-biopsies de la paroi interne d'une TKP est devenue possible à travers une aiguille de 19G. Sous réserve de réaliser 3 biopsies avec à chaque fois 2 ou 3 prises biopsiques, le succès technique est de 98 %, le succès histologique est de 88 %, et la rentabilité diagnostique de 66 %. En comparaison du diagnostic histologique effectué sur la pièce d'exérèse, la concordance histologique est de 100 % (12). Cette rentabilité qui est donc imparfaite est en partie au moins en rapport avec l'abrasion de l'épithélium intra kystique qui est très fréquent. 2 limites doivent être mentionnées : le

coût important, et le taux de complication bien plus élevé que la ponction habituelle (11,6 %) (hémorragie : 6,3 % et pancréatite aiguë : 5,3 %).

L'endomicroscopie confocale par laser intra kystique

Elle consiste à appliquer contre la paroi interne d'une LKP une fibre laser prémontée à l'intérieur d'une aiguille de 19G, et à délivrer le rayonnement laser à la longueur d'onde de la fluorescéine préalablement injectée par voie veineuse, afin de visualiser les structures épithéliales éclairées par leur vascularisation spécifique. La résolution est de 3,5 microns, le champ d'exploration est de 325 microns et la profondeur analysable est de 40-70 microns. 5 lésions élémentaires ont été décrites :

- Le réseau vasculaire superficiel qui est spécifique du SCA ;
- Les papilles qui sont spécifiques des TKP mucineuses et caractéristiques de la TIPMP CS lorsqu'elles sont nombreuses ;
- La bordure épithéliale qui est spécifique du MCA, difficile à mettre en évidence car souvent isolée, en raison de l'abrasion de l'épithélium, qui peut représenter jusqu'à 80 % de la surface intra kystique ;
- Les amas sombres de cellules en îlot, hypoéchogène, de forme géométrique, rectangulaire, ou triangulaire ou tubulaire, ou ovalaire, cerné de liserés blanchâtres ou gris d'origine vasculaire et fibreuse, le séparant des autres îlots, sont spécifiques des TNE et TSPP kystiques ;
- Les champs de particules brillantes, grises ou noires, qui représentent des cellules, histocytaires, macrophagiques ou leucocytaires altérées, retrouvés dans le pseudokyste mais parfois également dans le MCA, où les phénomènes inflammatoires sont parfois importants.

L'endomicroscopie confocale est conclusive dans 85 % des cas, très efficace dans la distinction entre SCA macrokystique ou mixte et lésion mucineuse sans communication décelable. Elle est également très efficace en cas de TIPMP CS minikystique qui peut en imposer pour un SCA. Le taux de complication (à condition de ne pas dépasser 6 minutes d'examen, d'utiliser une antibioprophylaxie, et de vidanger si cela est possible le kyste en fin de procédure) est comparable à celui d'un prélèvement EE-guidé de LKP (2-3 %).

Ses performances sont excellentes pour le diagnostic de SCA (se : 95 %, spé : 100 %), de TIPMP CS (se : 92 %, spé : 95 %), pour le diagnostic de lésions kystiques mucineuses *versus* non mucineuse (se : 95 %, spé : 95 %), et pour celui de TNE kystique (se : 100 %, spé : 90 %). Elles sont moins bonnes dans le MCA (se : 65 %, spé : 95 %), en raison de l'importance de l'abrasion spontanée de l'épithélium propre à cette lésion (13).

Dans une étude prospective ayant évalué en aveugle, auprès d'experts pancréatologues, l'apport de la nCLE, en comparaison du prélèvement EE-guidé dans 209 LKP non communicantes chez des patients indemnes de pancréatite chronique ou d'ATCD de pancréatite aiguë, la nCLE améliorait de 27 % le diagnostic et changeait la prise en charge dans 28 % des cas (14). La limite principale est comme pour les biopsies intrakystiques le coût de la procédure.

L'étude du liquide kystique en biologie moléculaire

L'étude des marqueurs moléculaires dans le liquide des LKP, utilisant les plateformes de séquençages moléculaires les plus récentes, portant sur plus de 600 patients, ayant une LKP a démontré (15) :

- que quelques gouttes de liquide suffisent et que le séquençage était conclusif dans 90 % des cas lors d'un recueil EE-guidé, contre 70 % pour le dosage de l'ACE intra kystique et 40 % pour l'étude cytologique ;
- que la mutation KRAS et ou GNAS était présente chez 95 % des TIPMP CS et 30 % des MCA ;
- que la mutation VHL était moins intéressante qu'attendue dans le SCA avec une sensibilité de seulement 66 % et une spécificité imparfaite car également retrouvée dans la TNE kystique ;
- que d'autres mutations ont été retrouvées dans la TIPMP CS ayant un DHG ou un cancer avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 97 %.

Les limites à son utilisation en routine sont son coût et la nécessité de recours à des plateformes de séquençages.

Synthèse de la prise en charge diagnostique

Après un TDM pancréatique injecté triphasique en coupes fines et une IRM pancréatique avec CPIRM.

Il y a 3 possibilités :

1- Il y a une TIPMP CS certaine car la communication avec le CPP est bien visible, sans aucune équivoque. Une EE initiale doit néanmoins être réalisée à la recherche d'un nodule mural, d'un adénocarcinome ductulaire T1 concomitant méconnu, et d'un aspect de pancréatite chronique non calcifiée focale qui suggère des lésions de PanIN 2 et 3 associées.

2- Il y a une TIPMP du CPP ou mixte certaine (diamètre CPP > 10 mm, bords parallèles, papille ouverte). Là encore, une EE initiale doit être réalisée à la recherche d'un nodule mural, d'un adénocarcinome ductulaire T1 concomitant méconnu, et d'un aspect de pancréatite chronique non calcifiée focale qui suggère des lésions de PanIN 2 et 3 associées.

3- Ce n'est ni l'une ni l'autre de ces situations → il faut faire une EE pour essayer de mieux caractériser la lésion avec l'utilisation d'une technique complémentaire (prélèvement EE-guidé avec analyse biochimique du liquide kystique éventuellement associée à une endomicroscopie confocale, une biopsie intrakystique ou évaluation du liquide en biologie moléculaire).

Synthèse de la prise en charge thérapeutique

Certaines LKP ne nécessitent aucune surveillance ni traitement :

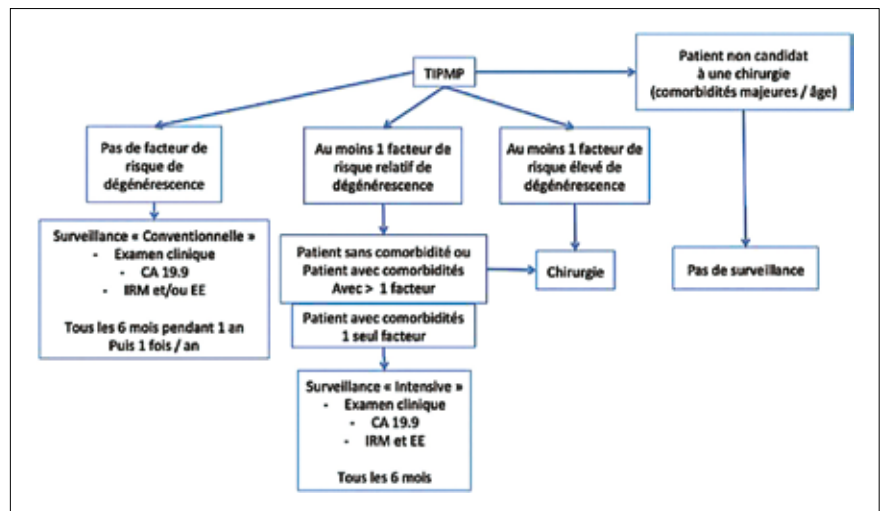
- Cystadénome séreux ;
- Lymphangiome kystique ;
- Kyste lymphoépithélial.

Certaines LKP nécessitent de discuter d'une chirurgie d'emblée :

- Tumeur solide et pseudopapillaire ;
- Tumeur neuroendocrine de taille supérieure à 20 mm et/ou de grade > G1 ;
- Cystadénome mucineux de plus de 4 cm et/ou avec présence d'un nodule mural.

Pour les TIPMP, c'est l'algorithme de prise en charge de la TIPMP basé sur les recommandations européennes qui doit être utilisé (cf. ci-dessous).

Algorithme de prise en charge des TIPMP selon les recommandations européennes



Facteurs de risque relatif de dégénérescence de la TIPMP

1. Atteinte du CPP avec dilatation comprise entre 5 mm et 10 mm
2. Diamètre d'un CS supérieur à 40 mm
3. Augmentation de diamètre d'un CS de plus de 5 mm en un an.
4. Existence d'un nodule mural de moins de 5 mm, authentifié par une prise de contraste en imagerie en coupe ou lors de l'EE de contraste
5. Pancréatite aiguë
6. Découverte d'un diabète de novo
7. Élévation du CA-19-9 sérique

Facteurs de risque élevé de dégénérescence de la TIPMP

1. Atteinte du CPP avec dilatation supérieure à 10 mm
2. Présence d'une masse tissulaire parenchymateuse
3. Existence d'un nodule mural de plus de 5 mm, authentifié par une prise de contraste en imagerie en coupe ou lors de l'EE de contraste
4. Ictère en rapport avec la compression biliaire par la lésion
5. Cytologie positive (DHG/Cancer) lors du prélèvement EE-guidé

Références

1. Oyama H, Tada M, Takagi K, Tateishi K, Hamada T, Nakai Y, et al. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology*. janv 2020;158(1):226-237.e5.
2. Levy P, Jouannaud V, Otoole D, Couvelard A, Vullierme M, Palazzo L, et al. Natural History of Intraductal Papillary Mucinous Tumors of the Pancreas: Actuarial Risk of Malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. avr 2006;4(4):460-8.
3. Kamata K, Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Kadosaka K, Miyata T, et al. Value of EUS in early detection of pancreatic ductal adenocarcinomas in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy*. 11 nov 2013;46(01):22-9.
4. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. mai 2018;67(5):789-804.
5. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol*. mai 2012;12(3):183-97.
6. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, 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*. févr 2016;65(2):305-12.
7. Baleur YL, Couvelard A, Vullierme MP, Sauvanet A, Hammel P, Rebours V, et al. Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas: Definition of Preoperative Imaging Criteria for High-Risk Lesions. *Pancreatol*. janv 2011;11(5):495-9.
8. Bick B, Enders F, Levy M, Zhang L, Henry M, Dayyeh B, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy*. 2 mars 2015;47(07):626-31.
9. Thosani N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha S. Role of EUS-FNA-Based Cytology in the Diagnosis of Mucinous Pancreatic Cystic Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. oct 2010;55(10):2756-66.
10. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. mai 2004;126(5):1330-6.
11. McCarty TR, Garg R, Rustagi T. Pancreatic cyst fluid glucose in differentiating mucinous from nonmucinous pancreatic cysts: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. oct 2021;94(4):698-712.e6.
12. Yang D, Trindade AJ, Yachimski P, Benias P, Nieto J, Manvar A, et al. Histologic Analysis of Endoscopic Ultrasound-Guided Through the Needle Microforceps Biopsies Accurately Identifies Mucinous Pancreas Cysts. *Clin Gastroenterol Hepatol*. juill 2019;17(8):1587-96.
13. Napoleon B, Palazzo M, Lemaistre AI, Caillol F, Palazzo L, Aubert A, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy of pancreatic cystic lesions: a prospective multicenter validation study in patients with definite diagnosis. *Endoscopy*. sept 2019;51(09):825-35.
14. Palazzo M, Sauvanet A, Gincul R, Borbath I, Vanbiervliet G, Bourdariat R, et al. Impact of needle-based confocal laser endomicroscopy on the therapeutic management of single pancreatic cystic lesions. *Surg Endosc*. juin 2020;34(6):2532-40.
15. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, Khalid A, Zeh HJ, Chennat JS, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut*. déc 2018;67(12):2131-41.

5

Les cinq points forts

- La découverte fortuite d'un kyste pancréatique est un évènement fréquent.
- Les kystes pancréatiques regroupent un ensemble de lésions variées dont certaines sont à risque de dégénérescence.
- L'évaluation initiale nécessite un scanner pancréatique injecté triphasique en coupes fines, une IRM pancréatique injectée avec séquences canalaies et une échoendoscopie.
- La ponction sous échoendoscopie du liquide pancréatique avec analyse biochimique, une endomicroscopie confocale et des microbiopsies de la paroi kystique sont parfois nécessaires pour obtenir un diagnostic de certitude.
- La décision d'une surveillance ou d'une chirurgie d'exérèse pancréatique dépend du risque de dégénérescence et du terrain.