

La pancréatite auto-immune

La pancréatite chronique auto-immune (PCAI) est une entité à part. Elle a été décrite pour la première fois par l'équipe de Sarles *et al.* [1]. La première véritable série, fondée sur une étude anatomopathologique, a été publiée par une équipe belge en 1997 [2]. Depuis, de très nombreuses publications ont tenté de préciser la nosologie, l'histoire naturelle et les critères diagnostiques de cette affection. Bien qu'elle soit caractérisable, nous verrons que de nombreuses questions restent en suspens, notamment la mise en évidence d'un profil sérologique fiable et utile [3]. Il persiste encore à ce sujet de nombreuses discordances entre les séries japonaises et les séries européennes.

La PCAI reste une maladie rare qui ne représenterait que moins de 2% des cas de pancréatite chronique (PC) [4]. Après avoir éliminé les causes les plus fréquentes de PC, des stigmates d'auto-immunité sont cependant trouvés chez 40% des malades ayant une PC considérée comme idiopathique jusqu'à plus ample informé [3].

Deux écueils sont à éviter :

- proposer une résection pancréatique à un malade ayant une PCAI pseudo-tumorale ;
- ne pas proposer de corticothérapie à un malade souffrant de douleurs en rapport avec une PCAI.

Une terminologie en voie de normalisation

Depuis les premières publications, de très nombreux termes ont été utilisés

dans la littérature pour dénommer la PCAI. Citons : « sclerosing pancreatitis », « duct destructive chronic pancreatitis », « chronic inflammatory sclerosis of the pancreas », « sclerosing pancreatocholangitis », « lymphoplasmatic pancreatitis », « autoimmune pancreatitis ». Le terme français le plus proche de la réalité histologique est celui de pancréatite chronique lymphoplasmocytaire qui rend bien compte de la nature de l'infiltration cellulaire et ne préjuge pas de son mécanisme. En revanche, le terme de PCAI est le plus usité, y compris en anglais et nous l'adopterons pour la suite de cette mise au point.

Une entité histologique indiscutable

Les lésions consistent en une fibrose, une atrophie des acini, une infiltration lympho-plasmocytaire péri-veineuse

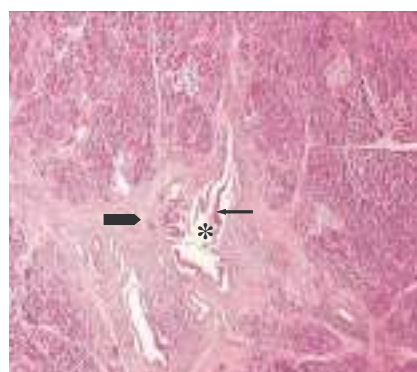


Figure 1. - Infiltration autour du canal pancréatique (astérisque) par une fibrose plus ou moins inflammatoire (tête de flèche). Noter l'épithélium canalaire décollé (flèche fine). (Cliché Anne Couvelard, Hôpital Beaujon)



Ph. LÉVY,
P. HAMMEL,
Ph. RUSZNIEWSKI (Clichy)

et surtout péri-canalaire [5-9]. Ceci a particulièrement été bien décrit dans la série belge reposant sur des pièces opératoires [2]. L'infiltrat lymphocytaire est composé en majorité de lymphocytes T CD4+ HLA-DR+ [2, 6, 9, 10] (Fig. 1).

Une imagerie souvent évocatrice mais non univoque

La PCAI peut prendre deux formes en imagerie : une atteinte diffuse ou une forme pseudo-tumorale. La forme pseudo-tumorale est caractérisée par

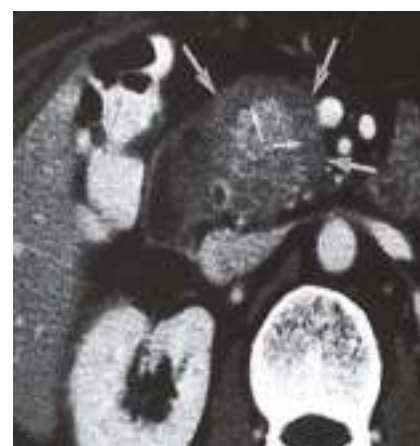


Figure 2. - Scanographie centrée sur la tête du pancréas qui est hypertrophiée, pseudo-tumorale, et entourée par un anneau hypodense (flèches blanches). (Cliché Marie Pierre Vullierme, Hôpital Beaujon)

Tirés à part : Philippe Lévy, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Beaujon - 92118 Clichy cedex.

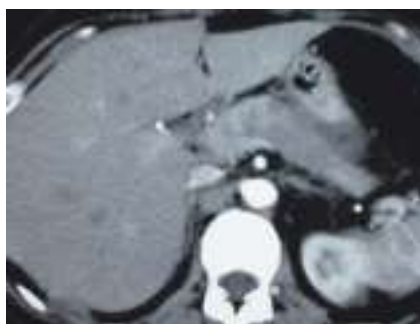


Figure 3. – Scanographie montrant une hypodensité pseudotumorale du corps et de la queue du pancréas avec un aspect d’envahissement rétrogastrique.
(Cliché Marie Pierre Vullierme, Hôpital Beaujon)



Figure 4. – Scanographie centrée sur la queue du pancréas qui est délobulée (tête de flèche).
(Cliché Marie Pierre Vullierme, Hôpital Beaujon)



Figure 5. – Scanographie montrant un pancréas hypertrophique, délobulé, hypodense (astérisque).
(Cliché Marie Pierre Vullierme, Hôpital Beaujon)



Figure 6. – Cholangio-pancréato-IRM avec reconstruction en coupes épaisses. Noter la longue sténose du canal pancréatique principal au niveau du corps du pancréas (flèche) et l’absence de dilatation en amont.
(Cliché Marie Pierre Vullierme, Hôpital Beaujon)



Figure 7. – Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique montrant un canal pancréatique principal très irrégulier avec de nombreuses sténoses, sans dilatation ni calcification.
(Cliché Philippe Ponsot, Hôpital Beaujon)

la présence d’une ou plusieurs masses intra-pancréatiques qui peuvent être confondues avec une tumeur maligne (Fig. 2 et 3). Ceci peut aboutir à l’indication inappropriée d’une résection pancréatique, voire d’une chimiothérapie si une biopsie n’est pas réalisée. Une infiltration des tissus péri-pancréatiques peut en imposer pour des signes d’envahissement tumoral et aboutir non seulement au diagnostic erroné de formation tumorale mais encore de sa non résécabilité ! (Fig. 3). Dans notre expérience, les formes pseudo-tumorales représentent 29 % des PCAI [3].

Le parenchyme pancréatique est généralement « délobulé », avec une hypertrophie parfois très importante (Fig. 4 et 5). Il peut être entouré par un pseudo-anneau hypodense en scanographie (Fig. 2), hypointense en imagerie par résonance magnétique (IRM) pondérée en T2 due à l’infiltrat inflammatoire péri-pancréatique. La glande elle-même est hypointense en IRM pondérée en T1 et le contraste est pris avec retard que ce soit en scanographie ou en IRM [11-14]. Dans une étude italienne, la sensibilité et la spécificité de la scanographie pour le diagnostic de PCAI étaient respectivement de 86 % et 95 % [13]. Les calcifications pancréatiques n’ont jamais été observées dans notre série [3]. Elles peuvent cependant être présentes au cours de l’évolution chez environ 20 % des malades traités par corticoïdes selon les résultats d’une étude portant sur 42 malades suivis en médiane pendant 54 mois ; elles seraient plus fréquentes (50 %) chez les malades ayant des rechutes à distance de l’arrêt du traitement [14]. La survenue de pseudokystes

est possible, mais c’est un événement rare [2, 3, 11, 15].

L’imagerie canalaire est plus univoque, montrant une raréfaction des canaux pancréatiques secondaires, un canal pancréatique principal anormalement fin et irrégulier avec des sténoses étagées sans dilatation (Fig. 6 et 7). Cet aspect est comparable à celui des voies biliaires dans la cholangite sclérosante (« en arbre sec ») [16]. Il a été particulièrement bien décrit dans l’article de Ectors *et al.* [2] et il est désormais connu sous le nom de « duct destructive chronic pancreatitis ». En échoendoscopie, le canal pancréatique apparaît fin, irrégulier avec des parois parfois épaissies. En raison de la finesse du système canalaire, celui-ci est difficilement visible en pancréato-IRM. La non visualisation d’une longue portion du canal pancréatique sur une pancréato-IRM bien faite (c’est-à-dire avec une reconstruction canalaire en coupes épaisses) est particulièrement évocatrice (Fig. 6). Rappelons que les sténoses tumorales sont habituellement très courtes et abruptes. Fait caractéristique, le canal pancréatique n’est habituellement pas dilaté en amont des formations pseudo-tumorales ou de la sténose. Cet argument est essentiel pour remettre en cause le diagnostic de tumeur maligne, surtout l’adénocarcinome.

L’échoendoscopie peut montrer une hypertrophie diffuse (70 %) ou focale (30 %) de la glande pancréatique qui apparaît hypoéchogène et hétérogène [12, 17] (Fig. 8). La finesse et l’irrégularité des canaux pancréatiques, l’absence de calcifications pancréatiques sont particulièrement bien mise en évidence par cette technique qui peut en outre montrer un épaississement de la paroi de la voie biliaire.

Un profil sérologique non défini

La présence d’auto-anticorps nombreux et variés a été décrite. Il s’agit du facteur rhumatoïde, des anticorps anti-nucléaire, anti-lactoferrine, et anti-anhydrase carbonique [9, 18]. Ces deux derniers sont difficilement dosables en France en pratique courante

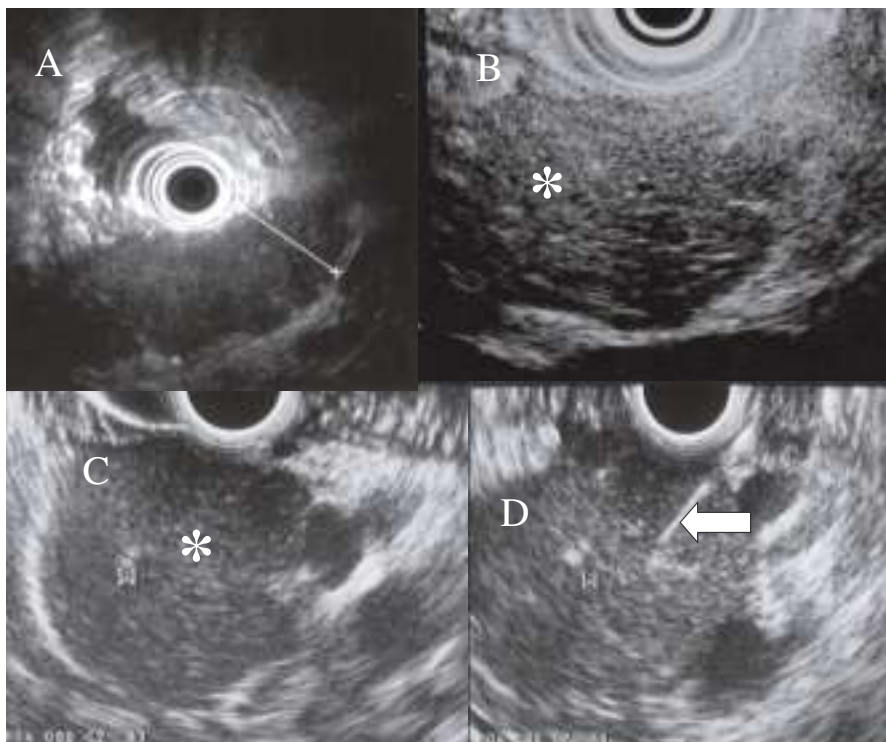


Figure 8. – Echoendoscopie. A : aspect hypoéchogène diffus de l'ensemble du corps et de la queue du pancréas ici vue en transgastrique ; B et C : Aspect pseudo-tumoral ; D : Biopsie à l'aiguille (flèche) de la masse inflammatoire. (Cliché Laurent Palazzo, Paris)

et leur réel intérêt diagnostique n'est pas démontré. La lactoferrine et l'anhydrase carbonique qui sont présentes sur de nombreuses cellules d'organes aux fonctions exocrines pourraient être des cibles antigéniques. D'autres auteurs ont montré que les IgG4, la concentration sérique de complexes immuns et la sous classe IgG4 des complexes immuns étaient plus élevées chez les malades ayant une PCAI que chez les témoins. De plus, ces différentes concentrations diminuaient sous traitement corticoïdes [19]. Il est cependant important de noter que la PCAI ne s'accompagne habituellement pas de manifestations en rapport avec le dépôt d'immuns complexes comme les arthrites ou la glomérulonéphrite. Le rôle des IgG4 dans la pathogénie des PCAI reste donc à confirmer. L'atteinte d'autres organes par des lymphocytes marqués aux IgG4 par immunohistochimie a été décrite [20-25]. La fréquence des auto-anticorps dans les séries japonaises est très élevée (60 à 75% pour les facteurs antinucléaires) et la présence de ceux-ci est devenue un critère d'inclusion dans cette littérature [9].

Notre expérience et celles d'autres auteurs sont très différentes. Dans la série d'Ectors *et al.* [2] comportant 12 patients ayant une pancréatite de type « duct destructive », il était noté l'absence de facteurs antinucléaires et d'hypergammaglobulinémie chez la totalité d'entre eux. Ce fait avait motivé le refus de l'éditeur d'appeler « auto-immune » cette forme de pancréatite. En prenant comme critères d'inclusion des critères cliniques, morphologiques et histologiques comparables aux séries asiatiques, nous n'avons noté la présence de facteurs anti-nucléaires que dans 8% des cas, d'une hypergammaglobulinémie dans 7%, des IgG4 sériques élevées que dans 2 des 6 cas de PCAI dans une forme pseudotumorale et une seule des 9 PCAI à forme *duct-destructive* [3]. Wakabayashi *et al.* associant 3 cas personnels à 15 cas publiés dans la littérature japonaise ont décrit 3 groupes dans les formes « duct destructive » : les PCAI associées : a) au syndrome de Sjögren ou à une cholangite sclérosante primitive (n=8) ; b) avec hypergammaglobulinémie ou facteurs antinucléaires positifs (n=5) ; c) sans

stigmates biologiques d'auto-immunité ni maladie auto-immune associée (n=5) [26]. Notre expérience suggère que ce troisième groupe est prédominant. Dans une étude espagnole, les auteurs rapportaient une élévation des anticorps anti-anhydrase carbonique de type 2 et d'IgG4 plus fréquente en cas de pancréatite « idiopathique » (respectivement 28% et 15%) qu'alcoolique (respectivement 10% et 8%). Chez les malades ayant un syndrome de Sjögren, une élévation de ces anticorps était notée dans respectivement 64% et 0% des cas. Les anticorps étaient rarement présents dans le groupe témoin (< 2%) [27]. Fait important, la réponse thérapeutique aux corticoïdes des formes *duct-destructive* de PCAI ne semble pas dépendre de la présence ou non d'auto-anticorps sériques [28].

L'intérêt diagnostique de la recherche des auto-anticorps reste donc à démontrer. Leur positivité est indiscutablement un argument en faveur du diagnostic de PCAI mais leur valeur prédictive négative est faible.

Quels signes cliniques doivent finalement y faire penser ?

La PCAI est plus fréquente chez les hommes. L'âge au premier symptôme est varié, allant en moyenne de 28 à près de 60 ans [3, 9, 18]. La fréquence des manifestations cliniques est extrêmement variée. Les douleurs sont fréquentes. Les pancréatites aiguës sont exceptionnellement citées dans la littérature japonaise [18] alors qu'elles représentent 5 cas sur 12 dans la série de Ectors *et al.* [2]. Dans notre série, une pancréatite aiguë était notée dans 85% des formes « duct destructive » et 55% des formes pseudo-tumorales [3]. Il en est de même pour la cholestase (habituellement ictérique) présente dans 75 à 100% des séries japonaises [8, 9, 19], 5 cas sur 12 de la série belge [2], 46% des formes pseudo-tumorales et 11% des formes « duct destructive » de notre série [3]. L'altération de l'état général est habituellement absente ou modérée.

Finalement, on peut se trouver devant un malade ayant des douleurs pancréatiques ou une pancréatite aiguë sans cause évidente, sans altération de l'état général. L'imagerie – dont la qualité est ici essentielle – montre une infiltration diffuse ou une formation tumorale mais particulière notamment en raison de l'absence de dilatation canalaire en amont (permettant de remettre en cause le diagnostic de tumeur maligne) et par la rareté des calcifications pancréatiques (remettant en cause le diagnostic de PC).

Le problème essentiel est le diagnostic différentiel avec l'adénocarcinome pancréatique [6, 7, 29, 30]. La PCAI reste une des causes les plus fréquentes de pancréatectomie inappropriée. Certains aspects de la PCAI font évoquer à tort un adénocarcinome comme la présence d'une infiltration péri-artérielle ou péri-veineuse (20% des cas) [6, 29]. La tomographie à émission de positrons après injection de 18-fluorodéoxyglucose est de peu d'intérêt car une fixation assez diffuse est fréquente qui traduit un hypermétabolisme des cellules pancréatiques ; elle peut encore plus orienter à tort vers le diagnostic d'adénocarcinome [31]. La PCAI peut mimer un lymphome en cas d'élargissement global du parenchyme avec présence d'une ou plusieurs masses d'allure tumorale en son sein ; la présence d'adénopathies coeliaques parfois volumineuses (≥ 30 mm) peut simuler ce diagnostic [6, 7]. A l'inverse, un lymphome pancréatique peut prendre l'aspect d'une PCAI et réagir temporairement à une corticothérapie. L'immunomarquage montrant alors une infiltration monoclonale par des lymphocytes B (et non pas T) doit permettre un rétablissement du diagnostic.

La crainte du diagnostic de tumeur maligne explique que le diagnostic de PCAI n'ait été posé, trois fois sur quatre dans les séries publiées, qu'après résection pancréatique [4].

L'utilité d'une biopsie préopératoire a été suggérée par les auteurs japonais [32-35]. Elle se discute en cas de doute diagnostique avec un cancer ou en présence d'une infiltration diffuse du pancréas qui peut être causée par un adénocarcinome infiltrant (forme rare), un lymphome, un plasmocytome ou

des métastases. Elle devrait permettre d'éviter une résection pancréatique inutile et inciter à proposer un test aux corticoïdes en première intention chez un malade symptomatique. La biopsie sous échoendoscopie ou peropératoire serait rentable trois fois sur quatre [17, 34]. Elle permettrait d'abord d'éliminer raisonnablement un diagnostic de tumeur maligne mais aussi d'évoquer la PCAI en présence de l'association d'une fibrose pancréatique et d'un infiltrat lymphoïde très évocateurs de cette affection.

Les maladies associées : rarement présentes mais elles facilitent le diagnostic

La PCAI peut être associée à d'autres maladies auto-immunes (Tableau I). La fréquence de cette association est diversement appréciée allant de 35 à 56% dans la littérature japonaise [8,18], 16% dans la série belge [2] et 18 à 36% dans notre série [3].

Des anomalies canalaire pancréatiques ont été décrites chez des malades atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren, de cholangite sclérosante ou de cirrhose biliaire primitive [36-38]. L'atteinte de différents organes cibles par un effet immunologique délétère pourrait être en rapport avec des antigènes communs à différents organes, dans le cadre d'une « polyexocrinopathie auto-immune » [39]. Un diabète est présent près d'une fois sur deux. La PCAI peut être associée avec une fibrose rétro-péritonéale [22, 40].

Parmi les associations, deux doivent être particulièrement connues :

La cholangite

Au cours de la PCAI, une cholestase est souvent présente. Elle peut être due à une simple compression de la voie biliaire principale par une atteinte céphalique. Plus fréquemment, elle est due à une atteinte spécifique et inflammatoire de la voie biliaire principale et ou des voies biliaires intra-

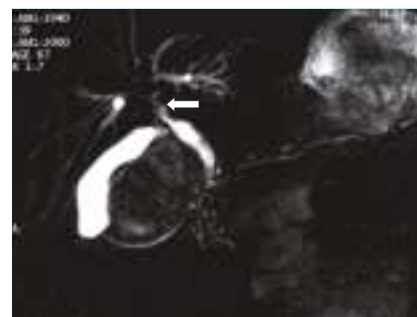


Figure 9. – Cholangio-pancréato-IRM avec reconstruction en coupes épaisses. Noter la sténose hilare longue et sans dilatation des voies biliaires intra-hépatiques en amont. (Cliché Marie Pierre Vullierme, Hôpital Beaujon)



Figure 10. – Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique du même malade que la figure 9. (Cliché Philippe Ponsot, Hôpital Beaujon)



Figure 11. – Cholangiographie transhépatique montrant une sténose hilare très serrée et une dilatation modérée en amont. (Cliché Annie Sibert, Hôpital Beaujon)

hépatiques [8, 41-46]. Elle se traduit par une sténose de la partie distale de celle-ci avec ou sans rétro-dilatation en amont (Fig. 9 à 14). Dans une collection de 22 cas de cholangite associée à une PCAI publiés au Japon, Horiuchi et al. [45] ont montré une atteinte isolée aux canaux extra-



Figure 12. – Echographie montrant un épaississement majeur de la paroi de la voie biliaire principale. (Cliché Marie Pierre Vullierme, Hôpital Beaujon)

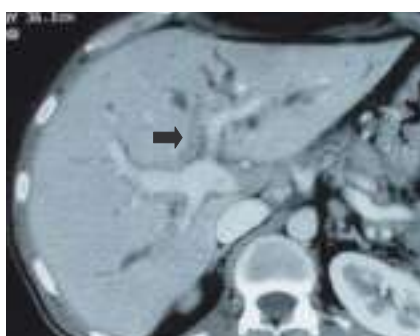


Figure 13. – Scanographie montrant une infiltration hypodense le long des voies biliaires intra-hépatiques (flèche noire). (Cliché Marie Pierre Vullierme, Hôpital Beaujon)

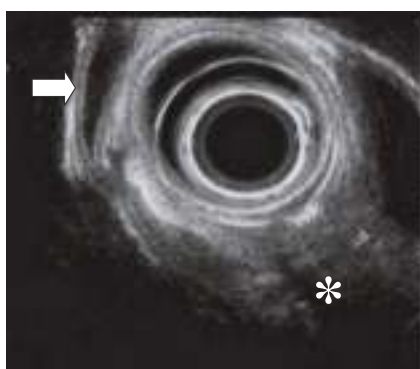


Figure 14. – Echoendoscopie montrant un épaississement de la paroi de la voie biliaire principale au dessus d'une tête pancréatique très hypoéchogène. (Cliché Laurent Palazzo, Paris)

hépatiques (généralement le dernier tiers) dans 68% des cas, l'absence de maladie inflammatoire cryptogénétique intestinale (MICI) et une efficacité de la corticothérapie dans tous les cas. Cette sensibilité aux corticoïdes distingue l'atteinte biliaire au cours de la PCAI de celle de la cholangite sclérosante primitive, habituellement non

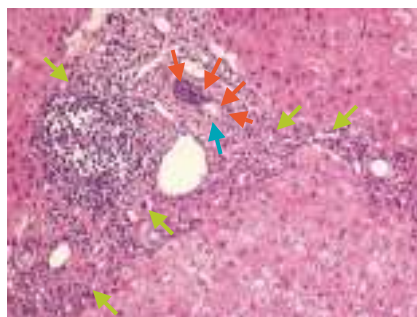


Figure 15. – Biopsie hépatique montrant une cholangite inflammatoire avec une infiltration du canal biliaire (flèches rouges) par des éosinophiles et des lymphocytes (flèches respectivement jaunes et bleues). (Cliché Anne Couvelard, Hôpital Beaujon)

sensible. Dans une autre série, une atteinte des voies biliaires intra-hépatiques était présente dans 6 cas sur 8 [46]. Sur la biopsie hépatique, il existe une infiltration lymphoplasmocytaire plus ou moins importante avec une prédominance de lymphocyte CD8, une fibrose portale et parfois une paucité ductulaire [46] (Fig. 15). En imagerie et notamment en cholangio-IRM, les voies biliaires intra et extra-hépatiques sont peu dilatées, irrégulières avec des sténoses multiples (Fig. 9 à 11). Une infiltration hypodense (en scanographie) autour des voies biliaires intra-hépatiques peut être notée (Fig. 13). En échoendoscopie traditionnelle ou intracanalair, la paroi biliaire paraît épaissie de façon plus ou moins diffuse [46] (Fig. 14). Le diagnostic différentiel avec une cholangite sclérosante primitive voire un cholangiocarcinome peut être particulièrement difficile. Une atteinte de la voie biliaire est possible même après résection de la PCAI dans les formes pseudo-tumorales. Elle peut être une cause post opératoire de cholestase [47].

Maladies inflammatoires chroniques intestinales

L'atteinte pancréatique est désormais considérée à part entière comme une manifestation extra-intestinale des MICI [48-51]. Sa fréquence dépend de la manière dont elle est cherchée. Le taux d'amylase est élevé dans environ 15% des cas de MICI mais cette élé-

vation est rarement d'origine pancréatique. Dans une étude danoise de registre, le risque relatif de pancréatite aiguë était de 4,3 en cas de maladie de Crohn et de 2,1 pour la rectocolite hémorragique [51]. La fréquence des pancréatites qui se manifestent cliniquement est de l'ordre de 1 à 1,5% [50]. Le diagnostic différentiel avec une atteinte médicamenteuse due aux dérivés salicylés ou à l'azathioprine d'une part, et avec une pancréatite d'origine biliaire en cas de maladie de Crohn iléale d'autre part, peut être particulièrement difficile. Réciproquement, une MICI est présente dans 14% des cas de notre série de PCAI. Il s'agissait toujours d'une rectocolite hémorragique [3]. Les manifestations pancréatiques sont aiguës dans un quart des cas, des douleurs chroniques avec altération de l'état général dans 14% des cas ou une pseudo tumeur avec cholestase dans 14% des cas [50]. Une insuffisance pancréatique exocrine est possible qui peut concourir à la malabsorption [52]. La pancréatite peut précéder l'expression clinique de la MICI de quelques jours à plusieurs années. Ceci est plus fréquent en cas de rectocolite hémorragique (56%) qu'en cas de maladie de Crohn (20%) [50]. Il n'y a pas d'association claire entre la localisation et l'activité de la MICI d'une part et les manifestations pancréatiques d'autre part. Ces faits pourraient justifier la réalisation systématique d'endoscopies digestives haute et basse avec biopsies systématiques chez tous les malades ayant une pancréatite aiguë ou chronique considérée comme idiopathique ou suspecte d'être une PCAI ou, en tout cas, au moindre signe évocateur d'une possible MICI associée. L'atteinte pancréatique n'est habituellement pas due à une atteinte duodénale satellite de la maladie de Crohn. Une atteinte granulomateuse apparemment spécifique a été décrite sur une pièce de pancréatectomie [53]. Dans les autres cas où une résection pancréatique a été faite, l'atteinte histologique est la même que celle décrite pour les PCAI [2].

L'association avec une atteinte biliaire dans le cadre des MICI mériterait sûrement d'être à nouveau étudiée car il est possible qu'un certain nombre de

● ● ● ● ● ● ● ●

**ATTEINTES EXTRA-PANCRÉATIQUES ASSOCIÉES
À LA PANCRÉATITE AUTO-IMMUNE [3, 22, 39, 40, 47]**

Appareil digestif
Biliaire (cholangite sclérosante / inflammatoire)
Maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn, rectocolite)
Glandes salivaires (Gougerot-Sjögren)
Thyroïdite
Cutanée (pemphigoïde...)
Syndrome de Graves
Adénopathies cervicales ou intra-abdominales
Fibrose rétropéritonéale
Sténoses veineuse ou artérielle péripancréatique
Diabète

cas de cholangite sclérosante primitive soit en fait des cas de cholangite auto-immune comme décrite plus haut, c'est-à-dire corticosensible. La pancréatite associée aux MICI peut elle-même répondre à la corticothérapie à l'instar des PCAI [54] et un cas de réponse à l'infliximab a été publié [55].

Cette association entre MICI et PCAI pose le problème de la poule et de l'œuf. Est-ce l'atteinte pancréatique qui provoque la MICI? Est-ce l'inverse? Ou le pancréas et l'intestin sont-ils atteints par un mécanisme commun. Dans un travail de Barthet *et al.* [56], les auteurs ont étudié les lésions pancréatiques provoquées par l'induction chimique de colite par instillation de TNBS chez la souris. Ce modèle de colite est un des plus utilisés pour tenter d'expliquer la physiopathologie des MICI. Les auteurs ont montré la présence de lésions macroscopiques et histologiques chez 5 des 8 souris traitées par le TNBS versus aucune des souris témoins. Comme le soulignent les auteurs, ces résultats sont ambigus car les lésions ont été notées à la périphérie du pancréas, dans des zones au contact du côlon. Ceci ne peut permettre d'exclure le simple effet de la diffusion du TNBS ou de médiateurs inflammatoires à partir du côlon. En revanche, la surexpression de la pancréatite associée protéine (PAP), détectée par immunohistochimie, est plus convaincante car elle a été notée au niveau de l'ensemble des cellules acinaires de la glande pancréatique des souris traitées. Les cellules canalaire et endocrines n'étaient pas affectées. La PAP est un marqueur très sensible de stress au niveau du pancréas [57, 58].

L'expression de la PAP pourrait donc marquer la présence d'une atteinte pancréatique infra-histologique. Une agression colique plus prolongée pourrait être susceptible de provoquer une atteinte pancréatique plus marquée. Ces résultats sont en faveur du rôle causal de l'atteinte intestinale. Ils doivent être confirmés sur d'autres modèles expérimentaux.

Traitement

L'efficacité du traitement par corticoïdes a été plusieurs fois rapportée et les auteurs japonais en font même un critère diagnostique de la PC auto-immune [4,5]. L'amélioration des symptômes survient en quelques jours. Même les anomalies morphologiques, y compris canalaire, sont susceptibles de régresser [59]. Une amélioration des lésions histologiques après traitement par corticoïdes a été également démontrée [60].

Une récurrence des symptômes peut être observée à l'arrêt du traitement, et certaines formes de PCAI sont susceptibles d'être cortico-dépendantes, à l'instar des MICI, voire de nécessiter un traitement par immunosuppresseurs [61, 62].

Les symptômes doivent guider l'indication thérapeutique. Nous utilisons de façon empirique le même schéma de corticothérapie que celui utilisé au cours des MICI (début de la corticothérapie à la dose de 1 mg/kg puis régression progressive).

La corticothérapie serait en fait rarement indiquée [4]. Par ailleurs, une amélioration spontanée des anomalies

pancréatiques peut survenir en l'absence de tout traitement [3, 10, 18, 63]. Ainsi, le traitement par corticoïdes ne doit être instauré qu'en cas de forme symptomatique ou, après une discussion au cas par cas par exemple à titre de test diagnostique dans les cas douteux. L'efficacité du traitement par corticoïdes ne paraît pas être un critère indispensable pour affirmer le diagnostic de PCAI.

Histoire naturelle de la pancréatite auto-immune

Celle-ci est mal connue. Le risque de récurrence de PCAI est inconnu mais ne semble pas si rare. Le risque d'apparition métachrone d'une autre maladie auto-immune doit aussi être quantifié. L'évolution en imagerie se fait vers une disparition de l'hypertrophie pancréatique, voire vers une atrophie parfois importante de la glande pancréatique. Une évolution vers une insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine est possible même dans les cas traités. A l'inverse, des cas de régression d'un diabète sous corticothérapie ont été publiés [64]. L'avenir permettra de savoir quel est le devenir de cette maladie.

Les points importants

La PCAI est bien une entité distincte de toutes les autres formes de PC. Elle se traduit par des signes de pancréatite aiguë ou chronique, parfois associés à une cholestase ictérique. En imagerie, elle peut prendre une forme diffuse («duct destructive») ou pseudotumorale. Ces deux maladies sont probablement des formes cliniques différentes de la PCAI.

Un certain nombre de maladies auto-immunes est associé aux PCAI, mais de façon inconstante. Parmi celles-ci : a) l'atteinte biliaire proche de la cholangite sclérosante primitive mais particulière par sa cortico-sensibilité ; b) les MICI dont la PCAI peut être révélatrice justifiant la recherche d'une maladie de Crohn ou d'une RCH chez

les malades ayant une pancréatite considérée comme idiopathique (et réciproquement).

La PCAI doit systématiquement être évoquée chez un malade ayant une formation tumorale pancréatique dans un contexte clinique, épidémiologique, sérologique ou d'imagerie qui ne cadre pas complètement avec le diagnostic d'adénocarcinome du pancréas. Une courte corticothérapie (< 4 semaines) est sans doute moins délétère chez un malade ayant un adénocarcinome pancréatique qu'une pancréatectomie (voire une chimiothérapie !) chez un malade ayant une PCAI.

Le diagnostic de PCAI repose sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques. La valeur diagnostique des marqueurs sérologiques et notamment des auto-anticorps doit être précisée dans l'avenir.

RÉFÉRENCES

- Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guieu C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-98.
- Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchard F, et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 263-8.
- Nahon Uzan K, Levy P, O'Toole D, Belmatoug N, Vullierme MP, Couvelard A, et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 903-9.
- Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 1-4.
- 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.
- Ohana M, Okazaki K, Hajiro K, Kobashi Y. Multiple pancreatic masses associated with autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 99-102.
- Horiuchi A, Kaneko T, Yamamura N, Nagata A, Nakamura T, Akamatsu T, et al. Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2607-9.
- Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, Aoki Y, Mukawa K, Furuya N, et al. Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: a case report and review of the Japanese literature. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 260-3.
- Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573-81.
- Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, Ohana M, Takakuwa H, Hajiro K, et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2788-94.
- Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1323-7.
- Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233: 345-52.
- Procacci C, Carbognin G, Biasutti C, Frulloni L, Bicego E, Spoto E, et al. Autoimmune pancreatitis: possibilities of CT characterization. *Pancreatol* 2001; 1: 246-53.
- Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 932-7.
- Nishimura T, Masaoka T, Suzuki H, Aiura K, Nagata H, Ishii H. Autoimmune pancreatitis with pseudocysts. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1005-10.
- Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 494-9.
- Farrell JJ, Garber J, Sahani D, Brugge WR. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 927-36.
- Okazaki K, Uchida K, Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2001; 36: 293-302.
- 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.
- Kamisawa T. Angiographic findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Radiology* 2005; 236: 371; author reply 371-2.
- Kamisawa T. IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2004; 29: 167-8.
- Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Extrapancratic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904-7.
- Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Hayashi Y, et al. Gastrointestinal findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Endoscopy* 2005; 37: 1127-30.
- Kamisawa T, Matsukawa M, Ohkawa M. Autoimmune pancreatitis associated with retroperitoneal fibrosis. *Jop* 2005; 6: 260-3.
- Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Funata N, Tsuruta K, Okamoto A. IgG4-Related Sclerosing Disease Incorporating Sclerosing Pancreatitis, Cholangitis, Sialadenitis and Retroperitoneal Fibrosis with Lymphadenopathy. *Pancreatol* 2005; 6: 132-137.
- Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Fujii T, Motoo Y, Okai T, et al. Clinical study of chronic pancreatitis with focal irregular narrowing of the main pancreatic duct and mass formation: comparison with chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Pancreas* 2002; 25: 283-9.
- Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De Las Heras G, Cortes J, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 703-9.
- Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Urabe T, Watanabe H, Motoo Y, et al. Duct-narrowing chronic pancreatitis without immunoserologic abnormality: comparison with duct-narrowing chronic pancreatitis with positive serological evidence and its clinical management. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1414-21.
- Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:129-37; discussion 137-9.
- Taniguchi T, Seko S, Azuma K, Asagoe K, Tamegai M, Nishida O, et al. Autoimmune pancreatitis detected as a mass in the head of the pancreas with contiguous fibrosis around the superior mesenteric artery. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 187-91.

31. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Higashi T, Mamede M, Okazaki K, et al. FDG-PET of autoimmune-related pancreatitis: preliminary results. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1835-8.
32. Furukawa N, Muranaka T, Yasumori K, Matsubayashi R, Hayashida K, Arita Y. Autoimmune pancreatitis: radiologic findings in three histologically proven cases. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 880-3.
33. Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 1997;42: 1458-68.
34. Zamboni G, Luttgies J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552-63.
35. Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, Smyrk TC, Clain JE, Harewood GC, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 467-72.
36. Epstein O, Chapman RW, Lake-Bakaar G, Foo AY, Rosalki SB, Sherlock S. The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 1177-82.
37. Sheikh SH, Shaw-Stiffel TA. The gastrointestinal manifestations of Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 9-14.
38. Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, Okazaki K, Yamamoto Y, Onishi S, et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjogren's syndrome. *Gastroenterology* 1996; 110: 1579-86.
39. Waldram R, Kopelman H, Tsantoulas D, Williams R. Chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, and sicca complex in two siblings. *Lancet* 1975; 1: 550-2.
40. Ohara H, Nakazawa T, Sano H, Ando T, Okamoto T, Takada H, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 232-7.
41. Kuroiwa T, Suda T, Takahashi T, Hirono H, Natsui M, Motoyama H, et al. Bile duct involvement in a case of autoimmune pancreatitis successfully treated with an oral steroid. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1810-6.
42. Keil R, Snajdauf J, Kalousova J, Nevolova P, Kodet R. Idiopathic fibrosing pancreatitis presenting with obstructive jaundice in a child. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11: 328-30.
43. Kulling D, Tresch S, Renner E. Triad of sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjogren's syndrome: Case report and review. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 118-20.
44. Ichimura T, Kondo S, Ambo Y, Hirano S, Ohmi M, Okushiba S, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* 2002; 49: 1221-4.
45. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 518-22.
46. Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y, Yamamoto N, Sasahira N, Toda N, et al. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 453-64.
47. Marrache F, Hammel P, O'Toole D, Cazals Hatem D, Vullierme MP, Sibert A, et al. Severe cholangitis following pancreaticoduodenectomy for pseudotumoral form of lymphoplasmatic sclerosing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2808-13.
48. Lederman E, Boruchowicz A, Colombel JF. La pancréatite chronique: une manifestation extra-intestinale de la rectocolite hémorragique ? *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:71-3.
49. Seyrig JA, Jian R, Modigliani R, Golfain D, Florent C, Messing B, et al. Idiopathic pancreatitis associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1121-6.
50. Barthet M, Hastier P, Bernard JP, Bordes G, Frederick J, Allio S, et al. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2141-8.
51. Rasmussen HH, Fonager K, Sorensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 199-201.
52. Hegnhøj J, Hansen CP, Rannem T, Sobirk H, Andersen LB, Andersen JR. Pancreatic function in Crohn's disease. *Gut* 1990; 31: 1076-9.
53. Gschwantler M, Kogelbauer G, Klose W, Bibus B, Tscholakoff D, Weiss W. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1246-9.
54. Malka D, Levy P, Chemtob A, Bernades P. Pancréatite aiguë subintraite révélant une maladie de Crohn et régressant sous corticothérapie. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 892-4.
55. Triantafyllidis JK, Cheracakis P, Hereti IA, Argyros N, Karra E. Acute idiopathic pancreatitis complicating active Crohn's disease: favorable response to infliximab treatment. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3334-6.
56. Barthet M, Dubucquoy L, Garcia S, Gasmi M, Desreumaux P, Colombel J, et al. Pancreatic changes in TNBS-induced colitis in mice. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 895-900.
57. Keim V, Willemer S, Iovanna JL, Adler G, Dagorn JC. Rat pancreatitis-associated protein is expressed in relation to severity of experimental pancreatitis. *Pancreas* 1994; 9: 606-12.
58. Iovanna JL, Keim V, Nordback I, Montalto G, Camarena J, Letoublon C, et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute pancreatitis. Multicentric Study Group on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 728-34.
59. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1154-8.
60. Saito T, Tanaka S, Yoshida H, Imamura T, Ukegawa J, Seki T, et al. A case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy. Evidence of histologic recovery. *Pancreatology* 2002; 2: 550-6.
61. Pyun DK, Choi WB, Kim MH, Yun JP, Lee SS, Seo DW, et al. Autoimmune chronic pancreatitis relapsing despite the maintenance dose of steroid. *Korean J Intern Med* 2005; 20: 163-7.
62. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatology* 2005; 5: 234-8; discussion 238-40.
63. Ozden I, Dizdaroglu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 300-3.
64. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Hashimoto M, et al. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet* 2000; 356: 910-1.