

## REVUE GENERALE

# Pancreatite auto-immune

## Autoimmune pancreatitis

**Pr BENAMER M.**

Service de Médecine Interne. CHU-Mustapha Bacha. Alger  
Faculté de Médecine. Université Alger I

### **Mots clé :**

AIP autoanticorp

### **RESUME**

De plus en plus individualisée, la pancréatite auto-immune représente une forme distincte de pancréatite chronique. Elle se présente par un ictère ou une masse du pancréas, associée à une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine. Sur le plan histologique, il est mis en évidence un infiltrat lymphoplasmocytaire et une fibrose. Dans le sérum, l'élévation des IgG4 est constatée.

En l'absence de critères diagnostiques unifiés, le diagnostic de la pancréatite auto-immune est ardu. Le diagnostic différentiel reste le cancer du pancréas et celui des voies biliaires. Cette maladie bénigne répond à la corticothérapie, qui reste une arme efficace.

© 2019 Académie Algérienne d'Allergologie . Tous droits réservés.

### **Key words:**

AIP auto antibody

### **ABSTRACT**

Increasingly individualized, autoimmune pancreatitis represents a distinct form of chronic pancreatitis. It presents with jaundice or pancreatic mass, associated with exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. Histologically, there is evidence of lymphoplasmocytic infiltrate and fibrosis. In serum, elevation of IgG4 is noted.

In the absence of unified diagnostic criteria, the diagnosis of autoimmune pancreatitis is difficult. The differential diagnosis remains cancer of the pancreas and that of the bile ducts. This mild disease responds to corticosteroid therapy, which remains an effective weapon.

© 2019 Algerian Journal of Allergology. All rights reserved.

\* Auteur correspondant :  
Adresse e-mail :phaben3@hotmail.com



## INTRODUCTION

Les premiers cas de pancréatite auto-immune (PAI) ont été décrits par Ball en 1950 et Sarles en 1961. Ce concept a été établi en 1995 au Japon. Il s'agit d'une pancréatite chronique distincte de la pancréatite alcoolique, génétique ou idiopathique et qui implique des mécanismes auto-immuns. Cette PAI se singularise par la présence de taux sériques élevés d'IgG4, la réponse au traitement par les corticoïdes et l'atteinte d'autres organes tels que les glandes salivaires, la thyroïde ou le rein. La grande difficulté réside dans la distinction avec le cancer du pancréas ou des voies biliaires. Une deuxième forme de la maladie a été mise en évidence : la forme à lésions granulocytaires épithéliales (GEL-positif). Elle se distingue de la forme classique sur le plan clinique, histologique, immunologique et épidémiologique. Absente en Asie, elle représenterait jusqu'à 50% des cas en Europe et aux États-Unis.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence et l'incidence de la pancréatite auto-immune dans la population générale est difficile à cerner. Ceci est lié au fait qu'il s'agit d'une maladie rare (maladie orpheline ?), de description récente (1). La majorité des cas sont rapportés d'Extrême-Orient (Japon, Corée). En Occident, la maladie est découverte sur les pièces de résection pour suspicion d'adénocarcinome de pancréas (26% des résections) (5). En Algérie, des observations individuelles sont rapportées. Dans des collectifs japonais, coréens et italiens de pancréatite chronique, la pancréatite auto-immune représenterait 5-10% des cas, 11% d'une série américaine (6%) et même 40% des pancréatites idiopathiques présenteraient des signes cliniques et immunologiques de PAI. La maladie atteint des sujets de sexe masculin dans 2/3 des cas dont l'âge est supérieur à 60 ans.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Au Japon, lors des premières descriptions, la présentation clinique la plus courante est un ictère (> 80%) sans douleurs, causé par une masse de la tête du pancréas obstruant le cholédoque (2). La cholangite est parfois présente, 30-50% des patients ont des douleurs abdominales et 35% des signes non spécifiques : asthénie, fièvre, perte pondérale et 15% sont asymptomatiques.

Les symptômes dépendent de la localisation de la maladie qui peut être focale ou diffuse. Une insuffisance pancréatique exocrine peut être présente et jusqu'à 80% des patients sont diabétiques.

Dans sa forme classique, La PAI est associée à une cholangite, une tuméfaction (bilatérale) des glandes sous-mandibulaires, une xérostomie ou une xérophtalmie. Fait marquant, l'atteinte histologique de ces manifestations est similaire à celle du pancréas de ce fait, on peut dire que la PAI serait un élément d'une maladie systémique à IgG4 (3-4).

## CONSTATATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

La pancréatite auto-immune peut être diffuse ou prendre une forme tumorale (souvent la tête du pancréas) mimant une néoplasie. Des lésions du corps, de la queue ou des lésions multiples ont également été décrites (Figure 1).

Sur le plan histologique (5), on note un infiltrat lymphoplasmocytaire interstitiel et périductal, une fibrose (fibrose en spirales irrégulières – *storiform fibrosis*) et une périphlébite oblitérante. Les plasmocytes à IgG4 sont abondants.

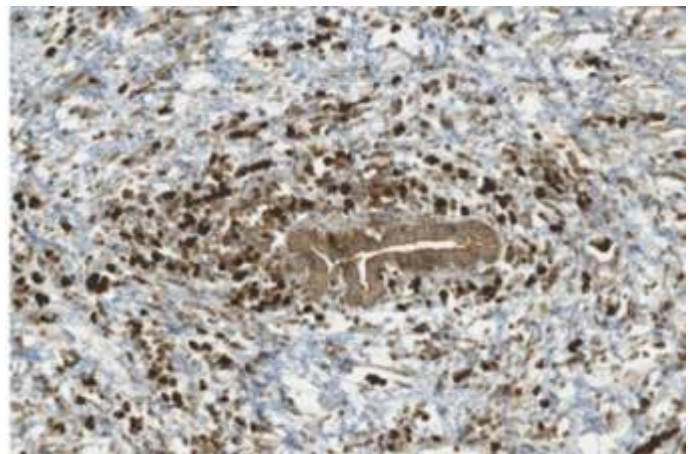


Figure 1 : Aspect histologique.

## RESULTATS BIOLOGIQUES

Le taux des amylases sériques n'a pas un impact sur le diagnostic. Son élévation est inconstante (6). Les phosphatases alcalines sont élevées du fait de la compression de l'arbre biliaire. Une élévation des IgG4 sériques est objectivée. En appliquant une limite (*cut-off*) de 135 mg/dl, Hamano et coll. ont rapporté une sensibilité de 95% et une spécificité de 97% (16). Les études européennes et américaines font état d'une sensibilité plus basse (54-71%) avec une spécificité toujours élevée.

D'autres anti-corps peuvent être présents mais ne sont pas déterminants pour le diagnostic : les anti-nucléaires (40-64%), le facteur rhumatoïde (25%), les anticorps anti-lactoferrine (75%) et les anticorps anti-anhydrase carbonique de type II (55%).

## IMAGERIE

Au cours d'une PAI (7), l'image la plus évocatrice et la plus fréquemment rapportée est le «pancréas saucisse», un agrandissement diffus de toute la glande à la tomodensitométrie. Après injection, un liseré périphérique hypointense (50% des cas) complète l'imagerie. Une masse pancréatique unique, iso- ou hypointense est décrite (forme «pseudotumorale»). (Figure 2)

L'échoendoscopie donne des images détaillées du parenchyme et des canaux pancréatiques ainsi que des voies biliaires extrahépatiques (figure 1). Elle peut être combinée

avec une ponction-aspiration à l'aiguille fine ou une biopsie. La cytologie/l'histologie de routine s'avèrent aspécifiques, mais le rendement diagnostique de la biopsie est considérablement augmenté s'il est couplé à un immunomarquage aux IgG4. La biopsie (aiguille 19G) permet d'apprécier l'architecture tissulaire. Les biopsies de l'ampoule de Vater avec immunomarquage pour IgG4 représentent une alternative en cas d'inaccessibilité du pancréas à la ponction. La spécificité est excellente (100%), la sensibilité est cependant basse (53%).

La cholangio-IRM permet de visualiser les modifications typiques d'une pancréatite autoimmune : des sténoses focales ou diffuses du canal de Wirsung ainsi qu'une disparition des branches secondaires. Elle révèle des sténoses des voies biliaires.

La CPRE (cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique) est préconisée par les guidelines asiatiques comme méthode de choix pour la visualisation de l'arbre bilio-pancréatique. Son utilisation devrait cependant être limitée au cas où une IRM est contre-indiquée ou dans les cas où une intervention à but thérapeutique (drainage biliaire par stent) est envisagée.

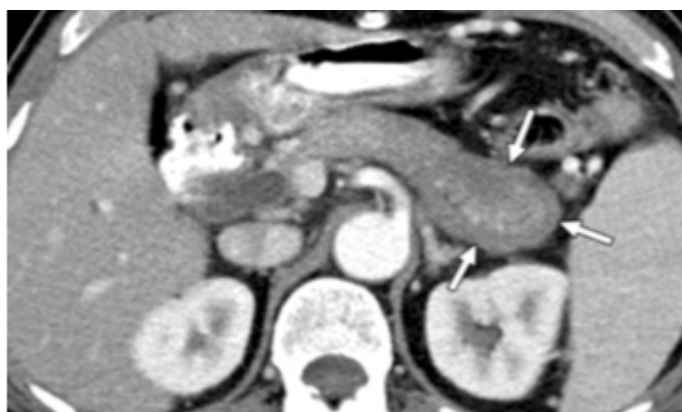


Figure 2 : Aspect radiologique.

### Diagnostic de pancréatite autoimmune

#### Groupe A

Histologie du pancréas seule 1 et/ou 2 1 LPSP typique (résection ou biopsie à l'aiguille) 2 Plasmocytes IgG4 positifs ( $\geq 10$ /champ à fort grossissement)

#### Groupe B

Imagerie typique et IgG4  $\uparrow$  (sérum) 1 + 2 + 3 1 Hypertrophie diffuse du pancréas, prise de contraste retardée (CT ou IRM) 2 Canal pancréatique diffusément irrégulier 3 IgG4 sériques élevées

#### Groupe C

Atteintes pancréatiques d'origine peu claire (sérologie et/ou atteinte extrapancréatique et réponse aux stéroïdes) 1 + 2 + 3 1 Atteinte pancréatique inexplicite 2 IgG4 sériques et/ou cellules à IgG4 dans d'autres organes 3 Résolution/amélioration significative de l'atteinte

pancréatique et extra-pancréatique sous stéroïdes

Enfin, les critères diagnostiques asiatiques, proches des critères japonais, proposés conjointement par des experts coréens et japonais (10) admettent prudemment la réponse aux stéroïdes comme critère diagnostique après exclusion d'un cancer du pancréas (tableau 3)

### Tableau 3

#### Critères asiatiques (consensus japonais et coréen)

Diagnostic de pancréatite autoimmune :

critères I-1 + I-2 et soit le critère II ou le critère III remplis

**I-1** Hypertrophie diffuse, segmentaire ou focale ou masse du pancréas à l'imagerie ; anneau périphérique hypodense ou hypointense

**I-2** Rétrécissement diffus, segmentaire ou focal du canal pancréatique souvent associé à une sténose de la voie biliaire principale

**II** Augmentation des IgG totales ou des IgG4 sériques et présence d'auto-anticorps

**III** Infiltrat lympho-plasmocytaire du pancréas avec  $\geq 10$  plasmocytes IgG4 positifs/champ à fort grossissement La réponse aux stéroïdes peut être utilisée comme critère diagnostique si le cancer du pancréas a été écarté (échoendoscopie et biopsie à l'aiguille fine).

#### UNE FORME PARTICULIERE : PANCRÉATITE AUTOIMMUNE GEL-POSITIVE.

Alors que les séries japonaises décrivent une pancréatite autoimmune homogène avec des changements histologiques uniformes (*Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis* – LPSP), deux formes sont décrites en Europe et aux Etats-Unis (11).

La première est identique à la forme orientale, tant sur le plan histologique que sérologique. La deuxième, dite GEL-positive (*Idiopathic duct centric pancreatitis* – IDCP) diffère de la première avant tout par l'histologie ou par la présence d'un infiltrat à polymorphonucléaires neutrophiles (PMN) autour des canaux pancréatiques et des acini.

On ne détecte pas les auto-anticorps fréquemment associés à la forme classique. Les manifestations extrapancréatiques de la maladie à IgG4 sont très rares. Une maladie inflammatoire chronique, en particulier la colite ulcéreuse, est par contre plus fréquemment observée (16% à 30% des cas) Alors que la maladie classique touche principalement les sujets de sexe masculin, la forme GEL-positive atteint les deux sexes de façon équivalente. Elle touche des sujets plus jeunes. Les manifestations cliniques sont similaires pour les deux formes, mais une présentation par une pancréatite aiguë est plus courante dans le cas de la pancréatite autoimmune GEL-positive. La réponse aux stéroïdes est excellente et les récives sont rares

La conférence de consensus de Honolulu (novembre 2009) rassemblant des experts japonais, coréens, européens et Nord-américains a tenté d'uniformiser la nomenclature de la maladie. Les experts occidentaux ont ainsi proposé de nommer la forme classique (LPSP) : pancréatite auto-immune de type 1, et la forme GEL-positif (IDCP) : pancréatite auto-immune de type 2. L'étiologie auto-immune de la forme GEL-positif a été remise en question par les experts japonais (absence d'atteinte extra-organique, absence d'auto-anticorps, histologie peu évocatrice avec présence de neutrophiles) qui estiment qu'il pourrait s'agir d'une maladie distincte.

### TRAITEMENT

Les stéroïdes systémiques représentent le traitement de choix de la pancréatite auto-immune (12). La dose initiale de prednisone est de 30-40 mg pendant quatre semaines, suivie d'une réduction de 5 mg toutes les semaines. La réponse est souvent spectaculaire avec résolution des signes cliniques, des paramètres immunologiques et des modifications à l'imagerie. Des cas de régression de la fibrose et de correction d'une insuffisance endocrine ont été décrits.

Il est recommandé d'effectuer une imagerie dans les deux à quatre semaines après initiation du traitement en l'absence de réponse aux stéroïdes doit faire suspecter un cancer du pancréas ou une autre forme de pancréatite chronique.

20-30% des patients présentent une rechute de la maladie lors du sevrage ou de l'arrêt des stéroïdes. Pour ces patients, un traitement d'entretien aux stéroïdes a été proposé. Le rôle des immunomodulateurs (azathioprine, mycophénolate mofétil) dans les cas dépendants aux stéroïdes n'a pas fait l'objet d'études randomisées et contrôlées.

### CONCLUSION

La pancréatite auto-immune est une forme de pancréatite chronique méconnue chez nous. Son diagnostic est difficile, en particulier pour les formes tumorales. L'élimination d'une néoplasie pancréatique ou biliaire est indispensable. La maladie répond à un traitement corticoïdes bien conduit.

Il n'existe pas de critères diagnostiques faisant l'unanimité. De plus, en Europe et aux Etats-Unis, la description d'une variante de pancréatite auto-immune distincte (pancréatite auto-immune GEL-positif) de la forme classique et dont l'origine auto-immune est mise en doute. Quelle que soit la pathogenèse de la forme GEL-positif, elle doit être prise en considération dans le diagnostic différentiel.

Une meilleure description des deux formes de la maladie, la découverte de nouveaux marqueurs sériques ainsi que l'évolution des techniques d'imagerie permettront d'obtenir des critères diagnostiques plus précis et d'aboutir à un consensus international.

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kamisawa T et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003;38:982-4.
2. Nahon Uzan K, et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease ? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:903-9
3. Pickartz T, et al. Autoimmune pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:314-23
4. Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2007;56: 1650-2
5. Weber SM, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis : Inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003;7:129-37;discussion : 37-9
6. Yoshida K, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561
7. Takahashi H, et al. The birthday of a new syndrome : IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev* 2010;S1568-9972(10).
8. Shimosegawa T, et al International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011;40:352-8.
9. Chari ST, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis : The Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010-6.
10. Sumimoto K, et al. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of ICDC for AIP in a Japanese cohort. *Pancreatol* 2013;13:230-37.
11. Maehara T, et al. Lesional CD4+ IFN-gamma+ cytotoxic T lymphocytes in IgG4 related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;0:1-9.
12. Song MH, Kim MH, Lee SK, et al. Regression of pancreatic fibrosis after steroid therapy in patients with autoimmune chronic pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:83-6