

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 166

**LES PANCRÉATITES AU COURS
DES MALADIES AUTO-IMMUNES
A PROPOS DE 03 CAS AVEC REVUE DE LA LITTÉRATURE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Hanane CHARAF
Née le 20 Mars 1989 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Pancréatite auto-immune – Hypergammaglobulinémie – IgG4 – Lupus érythémateux systémique – Corticoïdes.

JURY

Mr. J. CHAARI
Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

Mr. A. ABOUZAHIR
Professeur de Médecine Interne

RAPPORTEUR

Mr. T. AMEZYANE
Professeur de Médecine Interne

Mr. M. CHEMSI
Professeur de Médecine Aéronautique et Spatiale

Mme. M. MAAMAR
Professeur de Médecine Interne

} **JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAoui Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAoui Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation– **Dir. HMIMV**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUECHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale

Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie

Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique

Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

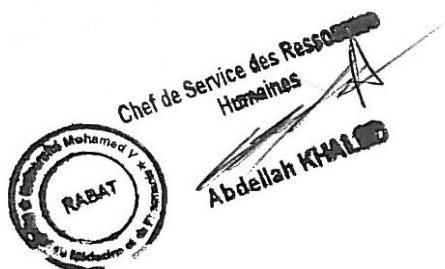
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015





DEDICACES



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



A Mes très chers parents

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.





A Mon frère et mes sœurs :

MUSTAPHA, MARYAME, ASMAE, ET OUAFAE

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.





A Mon Adorable et tendre Epoux

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds envers toi.

Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égale, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.

Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.





A tous les membres de ma grande famille.

A tous mes amies et camarades de promotion

***KARIMA BOUYTS, SALWA CHRAOU, FADWA, IMANE,
LAILA, HANAE ,FATIMAZAHRA , AMINE, MOHAMMED
HABIB ...***

A tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms.

Que notre amitié demeure pour toujours.

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.





REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur JILALI CHAARI
Professeur de Médecine interne

Vous avez aimablement accepté de présider le jury de cette thèse, nous en sommes touchés.

Lors de nos années d'études universitaires, nous avons eu la chance de compter parmi vos étudiants ; nous avons ainsi pu apprécier la clarté et la précision de l'enseignement que vous nous avez dispensé.

Avec tout le respect que nous vous devons, veuillez trouvez ici, l'expression de notre profond respect et nos vifs remerciements.





A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur ALI ABOUZAHIR
Professeur de Médecine interne

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.





A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur TAOUFIQ AMEZYANE
Professeur de Médecine interne

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger
parmi notre jury de thèse.*

Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.





A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur MOHAMED CHAMSI

Professeur de Médecine aéronautique et spatiale

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité
de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veuillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand respect et
notre profonde reconnaissance.*





A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur MAAMER MOUNA

Professeur de Médecine interne

Nous vous remercions pour votre estimable participation dans l'élaboration de ce travail.

Permettez nous de vous exprimer notre admiration pour vos qualités humaines et professionnelles.

Veuillez trouvez ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.





SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
1- CADRE DE L'ETUDE	5
2- CRITERES D'INCLUSION:.....	5
3- CRITERES D'EXCLUSION	6
4-METHODOLOGIE DU TRAVAIL	6
RESULTATS	8
OBSERVATION N°1	9
OBSERVATION N°2	12
OBSERVATION N°3.....	16
Tableau récapitulatif.....	21
SYNTHESE DES RESULTATS.....	24
DISCUSSION	26
1- GENERALITE.....	27
2- ANATOMIE DU PANCREAS.....	29
2.1- Anatomie descriptive	29
2.1.1 Morphologie.....	29
2.1.1.1 La tête	29
2.1.1.2 L'isthme	29
2.1.1.3 Corps	29

2.1.1.4 Queue	30
2.1.2- Aspect et dimensions	30
2.1.3-Situation	30
2.1.4-Fixité	31
2.2-Rapports	31
2.2.1-Rapports péritonéaux	31
2.2.1.1-Tête et isthme du pancréas	31
2.2.1.2-Le corps du pancréas	32
2.2.1.3-Queue du pancréas	32
2.2.2-Rapports avec les organes voisins	32
2.3-VASCULARISATION ET INNERVATION	33
2.3.1 Artères.....	33
2.3.1.1 Deux arcades pancréatico-duodénales	33
2.3.1.2 L'artère splénique	33
2.3.2Veines	34
2.3.3Lymphatiques	36
2.3.4 Nerfs	36
3- HISTOLOGIE DU PANCREAS	36
3.1 - pancréas exocrine	37
3.1.1 Acini pancréatiques	37
3.1.2Canaux excréteurs	38

3.1.3 Sécrétion pancréatique exocrine	38
3.2-Pancréas endocrine	39
4- RAPPEL IMMUNOLOGIQUE	41
4.1 Les immunoglobulines	41
4.2 Récepteur du Fc γ	46
4.3 Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	46
4.4 Le complément	47
4.5 CTLA 4	47
4.6 Les populations T	48
4.6.1 Les lymphocytes T helper 1(Th 1) et 2 (Th2)	48
4.6.2 Les cellules T régulatrices (Tregs)	49
4.6.3 Les T helper folliculaires	49
5- HISTORIQUE	51
6- EPIDEMIOLOGIE	55
7- PHYSIOPATHOLOGIE	56
7.1 Pancréatite auto-immune	56
7.1.1 Pancréatite auto-immune de type 1	56
7.1.1.1 Origines génétiques	57
7.1.1.2 Composante auto immune.....	59
7.1.1.3 La Prédominance d'une réaction à Th2 et l'implication de cellules Tregs	61
7.1.1.4 L'implication de l'Helicobacter pylori (HP)	63

7.1.2 Pancréatite auto-immune de type 2	63
7.2. La pancréatite lupique : Les mécanismes possibles sont nombreux ...	64
8-PRESENTATION CLINIQUE	65
8.1 La pancréatite auto-immune type I	67
8.2 La pancréatite auto-immune type II	68
8.3 Les localisations extra pancréatiques et le nouveau concept de maladie systémique sclérosante liée à l'IgG4	69
8.3.1 La cholangite	70
8.3.2 Les maladies inflammatoires chroniques intestinales	71
9 -PARACLINIQUE	72
9.1 Biologie	72
9.1.1 Biochimie	72
9.1.2 Sérologie	74
9.1.2.1 Immunoglobuline G4 (IgG4)	74
9.1.2.2 Anticorps spécifique du pancréas	75
9.1.2.3 Anticorps non spécifiques du pancréas	75
9.2 Morphologie	76
9.2.1 ECHOGRAPHIE.....	76
9.2.2 TDM.....	78
9.2.3 IRM ET LA CHOLANGIO-PANCREATOGRAPHIE	79
9.2.4 TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP).....	80

9.2.5 CHOLANGIO PANCREATOGRAPHIE PER ENDOSCOPIQUE (CPRE)	81
9.2.6 ECHOENDOSCOPIE	82
9.3 ANATOMIE PATHOLOGIQUE	94
9.3.1 Types de PAI	96
9.3.2 Les outils permettant de réaliser le diagnostic histologique de PAI ...	99
10 -CRITERES DIAGNOSTIQUE	100
11-ETIOPATHOGENIE	106
11.1 Pathogénie de la PAI	106
11.1.1 Susceptibilité génétique	106
11.1.2 Immunité humorale et antigènes cibles	106
11.1.3 Immunité cellulaire et cellules effectrices	107
11.1.4 Modèle étiopathogénique	108
11.2 Pathogénie de la pancréatite lupique	108
12-EVOLUTION-COMPLICATION ET PRONOSTIC	108
13-TRAITEMENT	113
CONCLUSION	119
RESUME	122
BIBLIOGRAPHIE	126

ABREVIATIONS

AC	:Anticorps
ATCD	:Antécédents
BAV	:Baisse d'acuité visuelle
BU	:Bandelette urinaire
CMH	:Complexe majeur d'histocompatibilité
CPRE	:Cholangiopancréatographie per endoscopique
CRP	:Protéine C réactive
ECBU	:Examen cytbactériologique des urines
ECG	:Electrocardiogramme
EEG	:Electroencéphalogramme
FC	:Fréquence cardiaque
FR	:Fréquence respiratoire
GB	:Globules blancs
GEL	:Lésions épithéliales granulocytaires
HP	:Helicobacter pylori
IDCP	:Pancréatite idiopathique centrocanalaire
IRM	:Imagerie par résonance magnétique
LES	:Lupus érythémateux systémique
LPSP	:Pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire

MICI	:Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
PAI	:Pancréatite auto-immune
PAL	:Pancréatite aigue lupique
PLQ	:Plaquettes
TA	:Tension artérielle
TDM	:Tomodensitométrie
VBP	:Voie biliaire principale

INTRODUCTION

La survenue d'une pancréatite au cours d'une maladie auto-immune pose un problème d'ordre étiologique et nosologique. C'est ainsi qu'il est parfois difficile de rattacher la pancréatite aiguë à une origine auto-immune chez des patients traités par corticoïdes ou immunosuppresseurs comme il est difficile de parler de pancréatite auto-immune (PAI), entité actuellement bien individualisée, lorsqu'il existe chez une personne lupique, par exemple, des anomalies radiologiques évocatrices d'une authentique PAI.

C'est dans ce contexte que nous allons étudier dans ce travail les particularités épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des pancréatites survenant dans le cadre d'une pathologie auto-immune et ce à propos de trois cas de pancréatite, colligées dans le service de médecine interne B de l'hôpital Militaire d'instruction Mohammed V, dont deux lupiques et une authentique PAI survenue sur un terrain de Sd de Sjögren.

La pancréatite auto immune est une entité clinique récemment individualisée, elle a été évoquée pour la première fois par Sarles et al. en 1961 [1], décrivant une forme particulière de pancréatite associée à une hypergammaglobulinémie. C'est une entité aujourd'hui mieux définie, notamment par les auteurs asiatiques, dont le nombre de cas rapportés augmente très régulièrement en Asie comme en Occident. La PAI peut prendre différentes formes cliniques, de la découverte radiologique fortuite à la poussée de pancréatite aiguë grave. Elle peut être associée à des lésions de cholangite touchant les voies biliaires extra- ou intrahépatiques et survenir dans un contexte auto-immun intégrant d'autres pathologies auto-immunes. Son diagnostic repose aujourd'hui sur l'association de critères cliniques, biologiques, radiologiques et

histologiques, auxquels s'ajoute l'efficacité souvent spectaculaire de la corticothérapie [2]. Ce diagnostic encore parfois méconnu peut conduire à des résections chirurgicales permettant un diagnostic histologique, mais a posteriori non justifiées. La pancréatite lupique quant à elle, peut survenir à tous les stades de l'évolution de la maladie. Son incidence annuelle est évaluée dans certaines études à 1/1000 [3]. Sa pathogénie est multifactorielle et il est extrêmement difficile de faire la part de ce qui revient à la vascularite, aux phénomènes thrombotiques dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides et aux complications iatrogènes ou intercurrentes [4].

***MATERIELS
ET
METHODES***

1- CADRE DE L'ETUDE:

Notre étude concerne trois cas de pancréatites survenues au cours de maladies auto-immunes diagnostiqués sur une période allant de Février 2011 jusqu'à Aout 2012.

Ce petit nombre de cas ne permet pas de réaliser une étude à grande échelle à la recherche de facteurs de risque, de facteurs pronostiques ou la réalisation d'études de corrélation. Ce travail s'est donc contenté d'une étude rétrospective descriptive qui représente une étude préliminaire à la réalisation d'autres travaux une fois que le nombre de cas réunis serait suffisant.

Nous avons eu recours à une consultation des archives du Service de Médecine interne B de HMIMV à la recherche des cas de pancréatite au cours de maladies auto-immunes, avec consultation des dossiers cliniques des patients comportant: l'observation clinique, les examens para cliniques réalisés (les bilans biologiques, les explorations radiologiques, le bilan immunologique), l'attitude thérapeutique indiquée et le suivi ultérieur.

Les données recueillies ont été étudiées de manière à décrire les différents aspects de la pancréatite et les caractéristiques de la maladie auto-immune associée.

2- CRITERES D'INCLUSION:

Nous avons retenu les dossiers des patients qui ont été admis dans le service de Médecine interne B de HMIMV de Rabat, chez qui le diagnostic a été établi devant des symptômes cliniques ; notamment des douleurs abdominales, évocatrices de pancréatite aigue des nausées, des vomissements, confirmé par

une lipasémie et une amylasémie élevées en l'absence d'autres causes évidentes : lithiase biliaire, toxique, traumatique et néoplasique; et survenant dans un contexte de maladies auto-immunes, et devant la positivité du bilan immunologique (les anticorps anti nucléaires et les anticorps anti DNA natifs).

3- CRITERES D'EXCLUSION :

Nous avons exclu tous les patients qui ont été suivi dans le service de Médecine interne B de HMIMV de Rabat, pour des maladies auto-immunes et qui n'ont pas fait de pancréatite et les dossiers incomplets.

4-METHODOLOGIE DU TRAVAIL :

Après exploitation du dossier médical, les données ont été rassemblées sous forme d'une observation clinique incluant les différents paramètres épidémiologique, cliniques, biologiques, immunologique, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs.

L'enquête anamnétique était basée sur : l'identification du nom du patient, le sexe, la date de naissance, les antécédents personnels et familiaux, la date et le motif d'hospitalisation.

L'enquête clinique est comportait: l'identification des différents symptômes fonctionnels et sur les données de l'examen clinique, en se basant sur l'évaluation de l'état général, et sur l'examen somatique complet.

L'enquête paraclinique était basée essentiellement sur les données des examens biologiques, et radiologiques, le reste des exploitations était noté en fonction de l'étiologie.

L'enquête thérapeutique est basée sur l'identification des traitements instaurés, les doses administrées et le délai de la prise en charge des patients.

L'appréciation des complications et de l'évolution à court, à moyen et à long terme

RESULTATS

OBSERVATION N°1:

Mme IS, âgée de 62 ans, mère de 5 enfants, originaire de Boulmane et habitant Rabat était hospitalisée en février 2012 pour douleur abdominale et diarrhée. Dans ses antécédents pathologiques on retrouvait un syndrome de Sjögren, diagnostiqué en 2010 à l'occasion d'une xérostomie, xérophtalmie et polyarthralgies inflammatoires, traité par Hydroxychloroquine (Plaquenil®), une ostéoporose post ménopausique traitée par bisphosphonate depuis 5 ans, une HTA sous Amlodipine et Ramipril depuis deux ans. Par ailleurs, elle a été cholécystectomisée neuf ans auparavant pour lithiase vésiculaire.

L'histoire de la maladie remontait à 3 jours par l'installation rapidement progressive d'une douleur épigastrique avec diarrhée, vomissement puis l'apparition d'une fièvre à 39 °C sans frissons. L'examen à l'admission trouvait une patiente fébrile à 38,5°, son état général était conservé, pesait 60 kg pour une taille de 1,58 m et ses conjonctives étaient légèrement décolorées. L'abdomen était souple, il existait une sensibilité épigastrique. Sa TA était à 160/60 mm Hg et elle était tachycarde à 110 bpm.

Biologiquement, il existait un syndrome inflammatoire avec une VS à 40 mm/1^{ère}h, CRP à 106, hypergammaglobulinémie polyclonale à 16 g/l. L'hémogramme montrait une Hb à 11,6g/dl, des leucocytes à 8600/mm³ dont 7500 mm³ de PNN et 500/mm³ de lymphocytes, les plaquettes étaient à 150000/mm³. La fonction rénale et le bilan hépatique étaient normaux. La kaliémie était à 3,6 mmol/l et la natrémie à 138mmol/l. La lipasémie était élevée à 117 U/l (VN : 22-51) et l'amylasémie à 83 U/l (VN : 0-46). La calcémie et la phosphorémie étaient normales. Les hémocultures étaient négatives tout comme

les coprocultures et l'ECBU. La TDM abdominal était en faveur d'une pancréatite aigue stade C de Balthazar.

Sur le plan thérapeutique, une réhydratation hydroélectrolytique associée à une nutrition parentérale et une antibiothérapie empirique par Ciprofloxacine et Métronidazole étaient prescrite en plus d'un traitement antispasmodique. Ce qui a entraîné une amélioration clinique de la patiente.

Sur le plan étiologique, l'échographie abdominale montrait une dilatation modérée de la voie biliaire principale (VBP) à 9 mm sans lithiase visible. L'échoendoscopique montrait une muqueuse gastrique érythémateuse, la VBP rétro pancréatique mesurait 8,6 mm sans image intracanalair visible, hypertrophie diffuse hétérogène du pancréas et le canal pancréatique apparaît irrégulier et fin. La bili IRM confirmait les données de l'écho endoscopie. Le bilan immunologique montrait la présence d'anticorps antinucléaires à 1/320 avec une fluorescence mouchetée. Les antis SSA et SSB étaient positifs, les antis DNA natifs étaient négatifs. Le dosage des IgG4 n'a pas été fait. La biopsie des glandes salivaires accessoires montrait à l'étude histologique l'aspect d'une sialadénite chronique stade IV de Chisholm et Masson

Le diagnostic d'une pancréatite auto-immune était alors posé sur ce terrain de syndrome de Sjögren, un traitement à base de Prednisone à la dose de 50 mg/j était indiqué en plus du Plaquenil®. L'évolution était favorable par la disparition de la symptomatologie douloureuse et la normalisation du bilan biologique. Actuellement, la patiente est toujours suivie en consultation, elle est asymptomatique sous 7,5 mg/j de Prednisone et Plaquenil® 200 mg x 2/j.

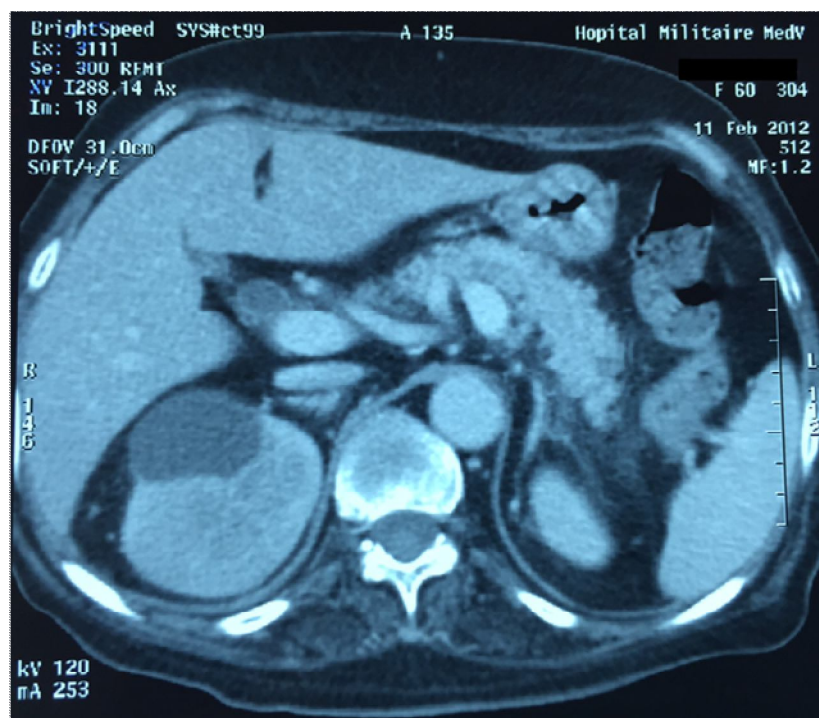


Figure 1 : Tomodensitométrie montrant la densification de la graisse péripancréatique

OBSERVATION N°2 :

Madame OH âgée de 18ans, célibataire, a été hospitalisée en février 2011 pour polyarthralgies inflammatoires. Ses antécédents pathologiques étaient marqués essentiellement par des angines à répétition.

Le début de la symptomatologie remontait à 2 mois par l'installation de polyarthralgies inflammatoires, fixes, additives et symétriques touchant les genoux et les poignets. Puis, l'apparition de lésions punctiformes des membres inférieurs et des lésions cutanées du visage. Cette symptomatologie évoluait dans un contexte d'altération de l'état général et de troubles de comportement.

L'examen clinique à l'admission trouvait une patiente en assez bon état général, apyrétique, ses conjonctives étaient décolorées. Il existait des ulcérations buccales, une gingivite et une hypertrophie amygdalienne. L'examen cutanéomuqueux trouvait un érythème malaire en ailes de papillon avec un purpura d'allure vasculaire des membres inférieurs. Les articulations des genoux et des poignets étaient douloureuses à la mobilisation sans signe de synovite. Le reste de l'examen somatique était sans particularités et l'examen à la bandelette urinaire ne trouvait pas d'hématurie ni de protéinurie.

Biologiquement, il existait un syndrome inflammatoire avec une VS à 60 mm/1^{ère} h, fibrinogène à 5 g/l et l'électrophorèse des protéines montrait une hyper gammaglobuline d'allure polyclonale et une hyper alpha2globuline. La CRP était normale à 2,6 mg/l. L'hémogramme montrait une anémie à 9,5 g/dl d'allure inflammatoire, une leucopénie à 1900/mm³ dont 1300/mm³ de polynucléaire neutrophile et 400/mm³ de lymphocytes, les plaquettes étaient à 120000/mm³. L'ionogramme, la fonction rénale et hépatique étaient sans anomalies. La calcémie était normale à 94 mg/l et la phosphorémie à 35 mg/l.

Le bilan immunologique montrait la présence d'Ac antinucléaire à 1280 avec une fluorescence mouchetée, les Ac anti SSA et SSB étaient positifs et les Ac anti DNA natifs étaient positifs à 85 UI/ml. Le TCA était égal au témoin, le VDRL et le TPHA étaient négatifs et il n'y avait pas d'Ac anti phospholipides. Le complément sérique C2 et C3 étaient diminués respectivement à 0,28 g/l et 0,07 g/l.

Par ailleurs, la protéinurie des 24 h était négative, le compte d'addis ne montrait pas d'hématurie ni de leucocyturie. La radiographie pulmonaire ne montrait pas de pleurésie. L'ECG inscrivait un rythme sinusal avec la présence de troubles de repolarisation à type d'onde T négative de façon diffuse et l'échocardiographie montrait la présence d'un discret épanchement péricardique.

Le diagnostic d'une maladie lupique avec atteinte cutanée, articulaire, hématologique, et péricardique était posé. Une corticothérapie per os à base de prednisone à la dose de 1 mg/kg/j était prescrite associée au traitement adjuvant habituel.

Deux jours après, la patiente présentait une douleur épigastrique transfixiante avec vomissement, altération profonde de l'état général et troubles de comportement. L'examen trouvait une sensibilité épigastrique importante. Biologiquement, on notait une élévation de la lipasémie à 987U/l (VN : 23-300) et de l'amylasémie à 290U/l. (VN : 30-110). L'échographie abdominale était sans anomalie et la TDM abdominale concluait à une pancréatite stade E de Balthazar. Cette pancréatite est étiquetée comme lupique vu sa survenue au cours d'une poussée de lupus. Après un séjour court en réanimation, la patiente avait été reprise en médecine interne où une corticothérapie en bolus à base de

méthyle prednisolone (Solumedrol) 1g par jour pendant 3 jours avait été prescrite relayé par prednisone 1 mg/kg/j pendant 6 semaines avec digression progressive.

L'évolution était marquée par l'amélioration clinique avec régression des douleurs articulaire, des lésions cutanées, la normalisation de l'hémogramme et des enzymes pancréatiques. Actuellement, la patiente est toujours suivie en consultation, elle est symptomatique sous 7,5 mg de Prednisone.

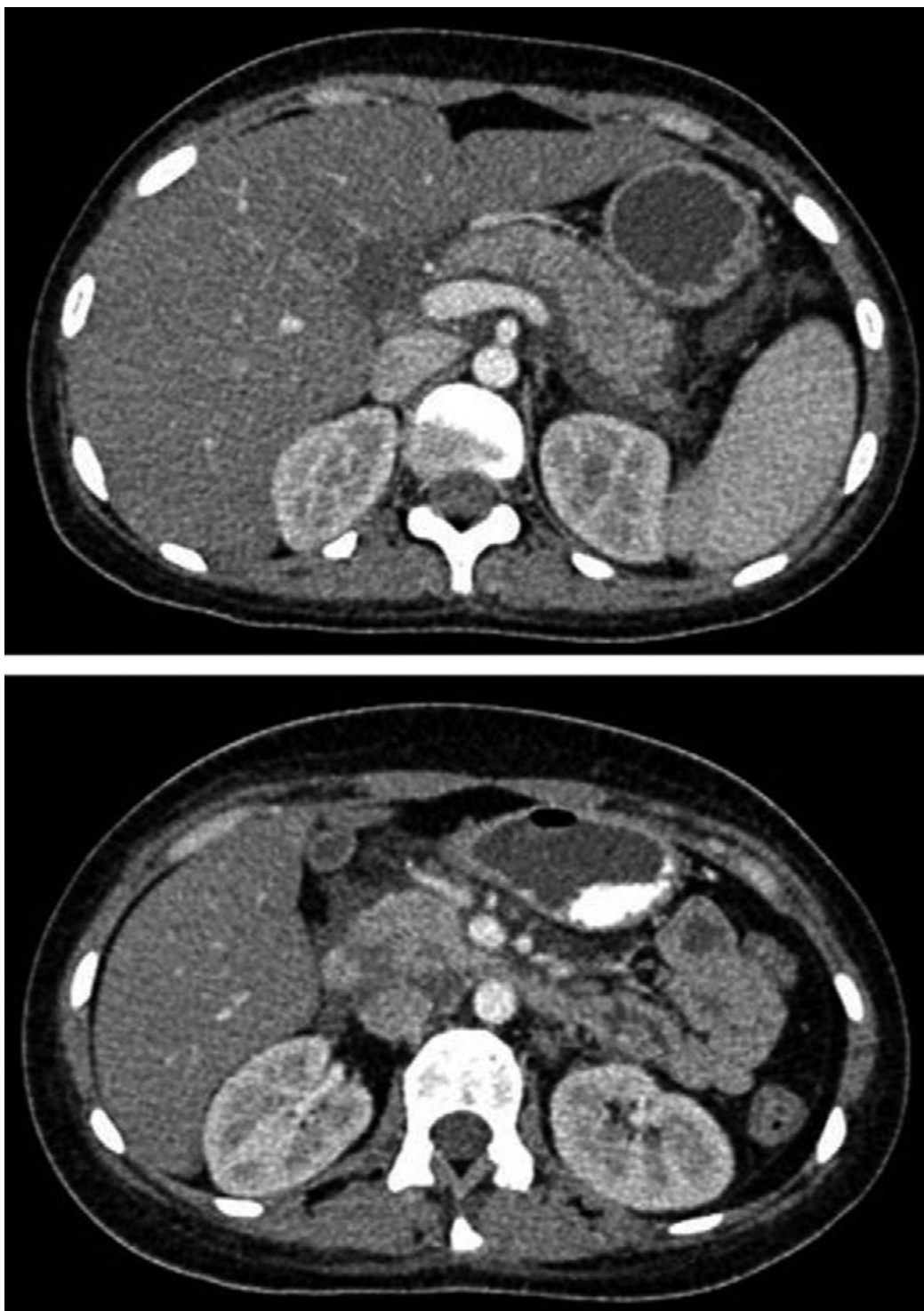


Figure 2 : Tomodensitométrie montrant des coulées de nécrose pancréatique multiple

OBSERVATION N°3:

Madame RH âgée de 46 ans, a été hospitalisée en décembre 2011 pour suspicion de maladie lupique. Ses antécédents pathologiques étaient marqués essentiellement par une géophagie, deux fausses couches, un mort-né à terme (anencéphalie) et une néphrite tubulo- interstitielle avec acidose tubulaire pour laquelle elle était suivie depuis 1992. L'aggravation de la fonction rénale et l'apparition d'une leucocyturie dont l'enquête étiologique était négative avait motivé le transfert de la patiente au service de médecine interne pour complément de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

A l'admission, la patiente rapportait une xérostomie et une xérophtalmie, associée à des polyarthralgies de type inflammatoire, un phénomène de Raynaud des doigts et une éruption cutanée du visage. Cette symptomatologie évoluait dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général.

L'examen clinique trouvait une patiente en assez bon état général, ses conjonctives étaient décolorées, son indice de masse corporelle était à 22 Kg/m. L'examen cutanéomuqueux trouvait un érythème malaire en ailes de papillon avec un livedo réticulaire au niveau des membres. Il existait quelques râles crépitant au niveau des bases pulmonaires. L'examen cardio-vasculaire trouvait un souffle systolique au niveau du foyer mitral. L'examen neurologique objectivait un déficit moteur global et segmentaire, des signes d'irritation pyramidale avec des réflexes vifs et poly cinétiques et la présence d'un signe de Babinski bilatéral. Le reste de l'examen somatique était sans particularités et l'examen à La bandelette urinaire trouvait une croix de protéinurie.

Biologiquement, la VS était 40mm/1^{ère} h, la CRP était augmentée à 25mg/l, le fibrinogène à 5,22 g/l et l'électrophorèse des protéines montrait une hypergammaglobuline d'allure polyclonale. L'hémogramme montrait une anémie microcytaire d'allure inflammatoire à 8,1g/dl, une leucopénie à 3500/mm³ dont 2400/mm³ de polynucléaire neutrophile et 500/mm³ de lymphocytes, les plaquettes étaient à 283000/mm³. L'ionogramme montrait une hypokaliémie à 3,3 mmol/l, une natrémie correcte, une hyperchlorémie à 116 mmol/ et une acidose avec des bicarbonates diminuées à 17 mmol/l. La créatinémie était élevée à 15 mg/L et l'urée à 0,36g/l. Le bilan immunologique montrait la présence d'Ac antinucléaire à 1280 avec une fluorescence mouchetée, les Ac anti SSA et SSB étaient positifs de même que les Ac anti Sm et les Ac anti DNA natifs. Le TCA était égal au témoin, le VDRL et le TPHA était négatifs, les Ac anticardiolipines et anti beta2-glycoprotéine 1 négatifs. Les sérologies de l'hépatite B et C et du VIH étaient négatives. Le complément sérique C3 et C4 étaient diminués respectivement à 0,74 g/l et 0,01 g/l. La cryoglobulinémie était positive, son isotypage n'avait pas pu être pratiqué car son taux était faible à 0,02 g/l.

Par ailleurs, la protéinurie des 24h était positive à 0,5g/24h. La biopsie des glandes salivaires accessoires montrait une sialadénite stade IV de Chisholm et Masson.

La radiographie pulmonaire montrait un syndrome interstitiel. L'ECG objectivait une hypertrophie de l'oreillette gauche. La TDM thoracique montrait un aspect de verre dépoli pulmonaire diffus. L'angio IRM cérébrale montrait des lésions protubérantielle en hyposignal T1 hypersignal T2 d'allure ischémique séquellaire, avec multiples hypersignaux nodulaires de la substance blanche

périventriculaire et du centre semi oval bilatéral d'allure vasculaire, avec des anomalies de signal de la substance blanche sus tentorielle rentrant dans le cadre du lupus.

Le diagnostic d'une maladie lupique et d'syndrome de Sjögren secondaire avec tropisme rénal, neurologique et pulmonaire était posé. Une corticothérapie en bolus à base de méthyle prednisolone (Solumedrol) 1g par jour pendant 3 jours avait été prescrite relayé par prednisone 1 mg/kg/j pendant 6 semaine avec dégression progressive, associée au cyclophosphamide (Endoxan) 1g en perfusion mensuelle pendant 6 mois relayé par azathioprine 150 mg/j.

Quatre mois après, la patiente présentait des douleurs oculaires accompagnées d'une baisse de l'acuité visuelle. L'examen trouvait une exophtalmie bilatérale symétrique et réductible, la motricité oculaire était conservée. Le fond d'œil trouvait une dystrophie rétinienne diffuse avec pâleur papillaire ODG, une hypertonie oculaire, et une choroïdose myopique de l'ODG, par ailleurs il n'y avait pas de signes d'uvéite antérieure ou postérieure ni des signes de vascularite.

En Avril 2013 la patiente présenta une perte de connaissance brutale, sans notion de crise convulsive avec chute et point d'impact crânien. L'examen clinique à l'admission trouvait une patiente orientée dans le temps et dans l'espace, apyrétique, la tension artérielle était à 110/70 mmhg, la fréquence respiratoire à 15cyl/min, et la fréquence cardiaque à 76batt/min. L'examen neurologique trouvait une tétraplégie flasque aux quatre membres à 3/5, la marche et la station debout étaient impossible, le tonus musculaire était difficile à évaluer aux membres inférieure vu les douleurs articulaire, les réflexes

ostéotendineux étaient vifs au membre inférieur droit et au membre supérieur gauche, il y'avait également un trouble de la sensibilité profonde et le Babinski était positif bilatéralement, il était difficile de localiser un niveau sensitif (patiente non Coopérante) et d'évaluer la motilité oculaire (baisse de l'acuité visuelle bilatérale), il n'y avait pas d'atteinte du VII ni des nerfs mixte.

Biologiquement la natrémie était correcte à 140mmol/L, la kaliémie et la chlorémie étaient augmentées respectivement à 5,20 mmol/L (VN= 3,6-5,1), et 125 mmol/l (VN=98-107), l'urée et la créatinine étaient augmentées respectivement à 0,69 g/L, et 18 mg/l, la clairance de la créatinine était estimée à 31ml/min.

L'ECG inscrivait un rythme sinusal sans trouble conducteur. L'électroencéphalogramme montrait des zones épileptogènes pariéto-temporales.

L'IRM cérébrale montrait des anomalies de signaux nodulaire de la substance blanche péri ventriculaire hémisphérique bilatérale. Le lendemain la patiente avait été reprise en médecine interne où une corticothérapie en bolus à base de méthylprednisolone (Solumedrol®) 40mg toute les 6 heures était prescrite relayée par Prednisone orale 1mg/kg/j.

En novembre 2013, alors que la patiente était sous Prednisone 7,5mg/j, elle a été admise dans un tableau de douleur abdominale transfixiante avec vomissement. L'examen clinique objectivait une sensibilité épigastrique. Il existait une élévation de l'amylasémie et de la lipasémie respectivement à 450U/L et 1005 U/L. La TDM abdominale était en faveur d'une pancréatite aigue stade C de Balthazar. La calcémie corrigée était normale et il n'y avait pas de lithiase à l'échographie hépatobiliaire. L'origine lupique était alors retenue.

La patiente avait reçu un bolus de Methylprednisolone 500 mg trois jours de suite relayé par 60 mg de prednisone. L'évolution était favorable avec régression des épigastralgies et normalisation des enzymes pancréatiques. Elle a été maintenue sous prednisone, Azathioprine et traitement anti-épileptique.

Ultérieurement, la patiente était admise en réanimation où elle est décédée dans un tableau d'état de mal épileptique.

Tableau récapitulatif

	Cas 1	Cas 2	Cas3
Age (an)	62	18	46
Sexe	Féminin	Féminin	Féminin
Signes fonctionnels et les données de l'examen Clinique	-Douleurs abdominale -Diarrhée -Vomissement -ATCD de syndrome Sjögren (xérostomie, xérophtalmie et polyarthralgies) - Fièvre à 39 °c sans frissons - Conjonctives légèrement décolorées -TA = 160/60mm Hg -Tachycardie	-Polyarthralgies -Erythème malaire -Taches purpurique pétéchiales MI - AEG, trouble de comportement -ATCD d'angines à répétition -gingivite, ulcérations buccale, Hypertrophie amygdalienne - Douleur épigastrique, vomissement	-xérophtalmie, xérostomie, phénomène de Raynaud. - Polyarthralgies -érythème malaire, Livedo réticulaire - déficit moteur, Babinski positif, signes d'irritation pyramidale - réflexes vifs et poly cinétiques -Discret râles crépitants au niveau des bases pulmonaire -Une croix de protéine à la BU.
Biologie et Immunologie	-Syndrome inflammatoire : VS accélérée, CRP augmentée, avec hypergammaglobulinémie. -Anémie à 11g/dl d'hémoglobine avec lymphopénie -Lipasémie x 2,3 N -Amylasémie x2N - Ac antinucléaire(+) -AC anti SSA et SSB(+)	-Syndrome inflammatoire : VS accélérée et la fibrinogène augmentée hyper alpha2globuline, hypergammaglobuline d'allure polyclonale -Anémie inflammatoire -Leucopénie, lymphopénie -Thrombopénie -Ac antinucléaire(+) -Ac anti DNA natif type IgG(+) -AC anti SSA et SSB(+) -C3 et C4 consommés -Lipasémie x 3,3 N - Amylasémie x 2,6 N.	- VS accélérée, CRP et le fibrinogène sont augmentés -hyper gammaglobuline -Anémie inflammatoire - leucopénie, lymphopénie -Ac anti nucléaires(+) -Ac anti SSA, SSB(+) -AC anti Sm et Ac anti DNA natifs(+) -C3, C4 diminués - Cl-, créatinine étaient augmentées - K+, HCO3- étaient diminuées - Protéinurie de 24h à 0,5g - Lipasémie x 1,5 N -Amylasémie x9N

Radiologie	-TDM abdominale : PA stade C de Balthazar -l'échographie abdominale : dilatation de (VBP) sans lithias visible - L'échoendoscopique : montrait une muqueuse gastrique érythémateuse, avec dilatation de la VBP retro pancréatique sans image intracanalair visible, hypertrophie diffuse et hétérogène du pancréas et le canal pancréatique apparaît irrégulier et fin. - La bili IRM : confirmait les données de l'échoendoscopie	- Echographie abdominale : sans anomalies -TDM abdominale : Pancréatite stade E de Balthazar	Radio du poumon : syndrome interstitiel. TDM : Aspect de verre dépoli pulmonaire diffus Angio IRM cérébrale: lésions protubérantielle en hyposignal T1 hypersignal T2 d'allure ischémique séquellaire, multiples hypersignaux nodulaires de la substance blanche périventriculaire et du centre semi oval bilatéral (d'allure vasculaire). Anomalie de signal de la substance blanche sustentorielle rentrant dans le cadre du lupus. TDM abdominale : PA stade C de Balthazar
Autres bilans	Biopsie des glandes salivaires accessoires : sialadénite chronique stade IV de Chisholm et Masson	-ECG : trouble de repolarisation à type d'onde T négative -Echocardiographie : discret épanchement péricardique.	biopsie des glandes salivaires accessoires : une sialadinite stade IV de Chisholm et Masson ECG : normal EEG : zones épileptogènes pariéto-temporales
Traitements	-réhydratation hydroélectrolytique -nutrition parentérale -antibiothérapie empirique par Ciprofloxacine et Métronidazole -antispasmodique -Corticothérapie per os -Hydroxychloroquine (Plaquenil®)	corticothérapie en bolus à base de méthyle prednisolone (Solumedrol), relayé par prednisone en per os	corticothérapie en bolus à base de méthyle prednisolone (Solumedrol), relayé par prednisone en per os, associées au cyclophosphamide (Endoxan) en perfusion relayé par l'Azathioprine

Complications			-Plan oculaire : • Douleurs oculaires • BAV • Exophtalmie bilatérale • Dystrophie rétinienne • Hypertonie oculaire • Choroïdose myopique ODG -Plan neurologique : • Tétraplégie flasque • Marche et station debout impossible • Chute et perte de conscience • Réflexes vifs • trouble de la sensibilité profonde • Babinski positif -Plan rénal : • Augmentation des valeurs de l'urée et de la créatinine -Plan digestif : • Pancréatite aigue stade C de Balthazar
Evolution	-Amélioration clinique : régression des douleurs abdominales -Normalisation du bilan biologique	-Amélioration clinique : régression des douleurs articulaire, des lésions cutanées, des douleurs épigastriques. -Normalisation de l'hémogramme et des enzymes pancréatique.	-Plan oculaire : Persistance de la symptomatologie ophtalmologique -Plan rénale : normalisation du bilan rénal (urée, créatinine, clairance de la créatinine) -Plan digestif : régression des épigastalgies et normalisation des enzymes pancréatiques -Plan neurologique : état de mal épileptique suite auquel la patiente est décédée

SYNTHESE DES RESULTATS

L'étude a répertorié 3 cas de pancréatite de l'adulte survenue sur un terrain d'auto-immunité, il s'agit de femmes d'âge moyen de 42 ans avec des extrêmes allant de 18ans à 62 ans. Nous avons rapporté deux pancréatites lupiques et une pancréatite auto-immune, dont le diagnostic de cette dernière a été retenu en absence d'une autre étiologie avec la présence de stigmates cliniques et biologiques d'auto-immunité.

L'atteinte pancréatique était révélatrice chez une seule patiente, chez les deux autres, l'atteinte pancréatique s'est révélée après un délai d'évolution d'une maladie lupique.

Dans tous les cas, les patientes se plaignaient d'épigastalgies intenses et transfixiantes associées à des vomissements. Les principales manifestations cliniques associées étaient les signes articulaires chez toutes les patientes, une atteinte cutanée chez deux patientes, une atteinte rénale (néphrite tubulaire interstitielle chronique) chez une patiente, des manifestations neuropsychiatriques chez deux patientes, une atteinte pulmonaire chez une patiente, une atteinte oculaire chez une patiente, une atteinte cardiaque (péricardite) chez une patiente et un syndrome sec chez une patiente.

Une atteinte hématologique était présente chez toutes les patientes avec une anémie, leucopénie et lymphopénie chez deux patientes, une anémie avec lymphopénie chez une patiente, une thrombopénie chez une deux patientes

Une signature immunologique était présente chez toutes les patientes avec des anticorps antinucléaire positifs chez les trois patientes, les anticorps anti DNA positifs chez deux patiente , les AC anti SSA et anti SSB positifs chez

toutes les patientes, le complément sérique était diminué chez deux patientes. Les enzymes pancréatiques étaient augmentées chez toutes les patientes avec des valeurs variant entre 1,5 et 9 fois la normale. Un syndrome inflammatoire était présent chez toutes les patientes avec une CRP augmentée chez deux patientes et une VS accélérée avec hyper gammaglobuline chez les trois patientes.

La tomodensitométrie abdominale a montré dans un cas une pancréatite aigue stade E de Balthazar, et une PA stade C de Balthazar chez les deux autres patientes.

Le traitement était médical et l'évolution était favorable dans tous les cas.



DISCUSSION

1- GENERALITE

La PCAI représente 2 % à 6 % des pancréatites chroniques. Son incidence actuelle n'est pas connue. Décrite depuis une quarantaine d'années, elle a progressivement été individualisée en tant qu'entité auto-immune au cours des années 90.

Les symptômes surviennent à des âges très variables, plus fréquemment chez l'homme. La révélation sur un mode subaigu, associant douleurs abdominales, ictère et amaigrissement (faisant suspecter une lésion tumorale) est classique.

Les manifestations cliniques sont souvent discrètes voire absentes. Une pancréatite aigue inaugurale, est peu fréquente. La PCAI peut être isolée ou associée, dans 35 à 56 % des cas, à une ou plusieurs maladies, parmi les plus fréquentes, on citera le lupus érythémateux systémique (LES), le syndrome de Goujerot-Sjögren, la cholangite sclérosante primitive, la polyarthrite rhumatoïde, la fibrose rétropéritonéale et les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Un diabète de type 2 peut être présent lors du diagnostic [5]. Dans le LES, la pancréatite aigue peut être de cause multiple de la vascularite à la cause auto-immune proprement dite. Ceci pose un problème nosologique dans la mesure que dans certains cas la pancréatite lupique partage les mêmes aspects radiologiques de la pancréatite auto-immune. C'est la raison pour laquelle nous avons opté dans ce travail pour la terminologie de pancréatite au cours des maladies auto-immunes pour englober ces différents aspects étiopathogéniques.

Sur le plan biologique, des auto-anticorps et une augmentation du taux sérique des gammaglobulines, notamment des IgG4, sont retrouvés mais il n'y a pas de profil biologique clairement identifié et la valeur prédictive négative des auto-anticorps est faible [5, 6].

Sur le plan anatomopathologique, l'infiltration lymphoplasmocytaire péri-veineuse et surtout péri-canalaire caractérise la PCAI. Elle entraîne à terme une fibrose et une atrophie des acini pouvant atteindre les ilots de Langerhans [5].

L'imagerie occupe une place fondamentale et constante, parmi les critères diagnostiques établis, notamment, par Yoshida en 1995. Ces derniers ont été révisés à plusieurs reprises [7], l'atteinte du pancréas est segmentaire dans environ 30 % des cas ou diffuse [5]. Dans les formes segmentaires, l'augmentation de volume est parfois très importante avec une ou plusieurs masses atteignant préférentiellement la région céphalique. Le diagnostic différentiel avec une atteinte néoplasique est alors difficile. Dans les formes diffuses, la perte de la lobulation pancréatique est constante.

L'évolution de la PCAI est en règle favorable avec une régression totale ou partielle (fonction de l'importance de la fibrose) des lésions pancréatiques et extra-pancréatiques sous corticothérapie. Si une rechute précoce survient, une nouvelle cure à dose plus élevée est prescrite. Un drainage biliaire peut s'avérer nécessaire si l'atteinte inflammatoire de la voie biliaire principale est sévère. Des rémissions spontanées sont possibles.

Le pronostic à long terme n'est pas connu, de même que le risque ultérieur de développer un cancer [8]. Parallèlement, l'imagerie métabolique (TEP scan) peut apporter une information sur l'activité inflammatoire de la PCAI et

l'efficacité de la corticothérapie. Ce dernier paramètre a également été évalué par échographie de contraste [9,10].

2- ANATOMIE DU PANCREAS

2.1- Anatomie descriptive :

2.1.1 Morphologie :(fig.1)

Allongé et étiré transversalement, oblique en haut et à gauche, on distingue au pancréas quatre parties qui sont de droite à gauche :

2.1.1.1 La tête :

Partie la plus volumineuse, elle est littéralement encastrée dans la concavité de l'anse duodénale. Son bord supérieur présente l'échancrure duodénale bordée de deux tubercules :

- rétro duodéal ou tubercule omental
- pré duodéal

A sa partie inférieure et gauche, la tête émet un prolongement qui s'engage en arrière des vaisseaux mésentériques : c'est le petit pancréas de Winslow ou processus uncinatus.

2.1.1.2 L'isthme :

Segment rétréci, situé immédiatement en avant des vaisseaux mésentériques, relie la tête au corps.

2.1.1.3 Corps :

Situé plus à gauche, en avant de la colonne vertébrale, est un segment allongé, aplati dans le sens antéro-postérieur.

2.1.1.4 Queue :

Extrémité mince et mobile creusée d'une gouttière pour les vaisseaux spléniques.

2.1.2- Aspect et dimensions :

Le pancréas est une glande de couleur blanc rosé, finement lobulé, de consistance ferme mais friable, de forme générale triangulaire à base droite et à sommet gauche.

- 15cm de long
- 6cm de hauteur au niveau de la tête
- 2cm d'épaisseur
- 80 grammes environ

2.1.3-Situation :

- Profondément situé contre le plan pré vertébral où il se projette sur la face antérieure des première et deuxième vertèbres lombaires.

- Accolé au plan postérieur par le fascia de treitz à droite et le mésogastre postérieur à gauche, le pancréas est tapissé en avant par le péritoine pariétal postérieur.

- la racine du méso colon transverse croise la partie inférieure de la tête et le bord inférieur du corps, si bien que la majorité de l'organe est en situation sus méso colique seuls la partie inférieure de la tête et le processus uncinatus étant sous mésocolique.

- Par rapport à la paroi abdominale antérieure, il se projette en pleine région épigastrique.

2.1.4-Fixité :

Organe profond, le pancréas est aussi un organe remarquablement fixe.

Cette fixité est assurée par :

- Ses connexions duodénales et biliaires :
- La terminaison des canaux pancréatiques dans le duodénum ;
- Les amarres vasculaires qui le rattachent à l'artère splénique, à l'artère mésentérique supérieure, à l'artère gastroduodénale, à la veine splénique, à la veine mésentérique supérieure et à la veine porte.
- Enfin, par sa péritonisation.

2.2-Rapports :

2.2.1-Rapports péritonéaux :

Le pancréas est presque totalement rétro péritonéal ; seule la queue est libre entre les deux feuillets du ligament phrénico splénique.

2.2.1.1-Tête et isthme du pancréas :

Jantés par le cadre duodéal, ils sont contenus dans la loge duodéno pancréatique limitée par :

- En arrière : le mésoduodénum (fascia de treitz) l'accolant au plan postérieur.
- En avant : le péritoine pariétal postérieur définitif barré en avant par la racine

Du mésocolon.

On distingue ainsi à la tête du pancréas deux étages :

- Etage supérieur, sus méso colique.
- Etage inférieur plus réduit, recouvert par le fascia de told droit.

2.2.1.2-Le corps du pancréas :

Il est fixé par :

- En arrière : le fascia de told rétro-pancréatique.
- En avant : le péritoine pariétal postérieur limitant l'arrière cavité des épiploons. La racine du mésocolon transverse, longeant son bord inférieur, le corps du pancréas est donc entièrement sus mésocolique.

2.2.1.3-Queue du pancréas:

Elle est libre entre les deux feuillets du ligament phrénico splénique.

2.2.2-Rapports avec les organes voisins :

Le pancréas est situé en arrière de l'estomac qui se prolonge par le duodénum qui adhère à la tête du pancréas très fortement. La voie biliaire principale, ou le cholédoque, passe derrière la tête du pancréas pour rejoindre le canal de Wirsung au niveau de la papille de Vater qui s'abouche dans le duodénum.

2.3-VASCULARISATION ET INNERVATION :

Très riche en anastomoses tant sur le plan artériel et veineux que lymphatique.

2.3.1 Artères : (Fig1)

Provenant des branches du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure, elles sont représentées par [11-13] :

2.3.1.1 Deux arcades pancréatico-duodénales :

> L'arcade pancréatico-duodénale supérieure : anastomosant l'artère pancréatico-duodénale supérieure et postérieure, collatérale de l'artère gastro duodénale avec la branche supérieure de l'artère pancréatico-duodénale inférieure, collatérale de l'artère mésentérique supérieure

> L'arcade pancréatico-duodénale inférieure : anastomosant l'artère pancréatico duodénale supérieure et antérieure, branche de l'artère gastroduodénale avec la branche inférieure de l'artère pancréatico-duodénale, collatérale de l'artère mésentérique supérieure.

2.3.1.2 L'artère splénique :

Donne deux ordres de branches pour le pancréas :

- Des rameaux descendants.
- Et l'artère pancréatique dorsale.

Cette systématisation interdit l'exérèse séparée du duodénum et du pancréas et conditionne ainsi la chirurgie du pancréas :

- Duodéno pancréatectomie céphalique.

- Pancréatectomie corporéo caudale.
- Pancréatectomie totale.

Au total, il existe un balancement entre l'importance relative de tel ou tel vaisseau .Cependant, on peut opposer :

- Le pancréas droit, richement vascularisé par les arcades duodénopancréatiques et par l'artère pancréatique dorsale.
- Le pancréas gauche, moins bien vascularisé, tributaire avant tout de l'artère splénique et de l'artère mésentérique supérieure (rameau pancréatique inférieur).

2.3.2 Veines :

On distingue :

- deux arcades veineuses pancréatico duodénales.
- une veine pancréatique inférieure.

Grossièrement satellites des artères, elles sont toutes tributaires de l'axe mésentérico-portale par l'intermédiaire de :

La veine splénique

la veine mésentérique supérieure

La veine pancréatico-duodénale supérieure.

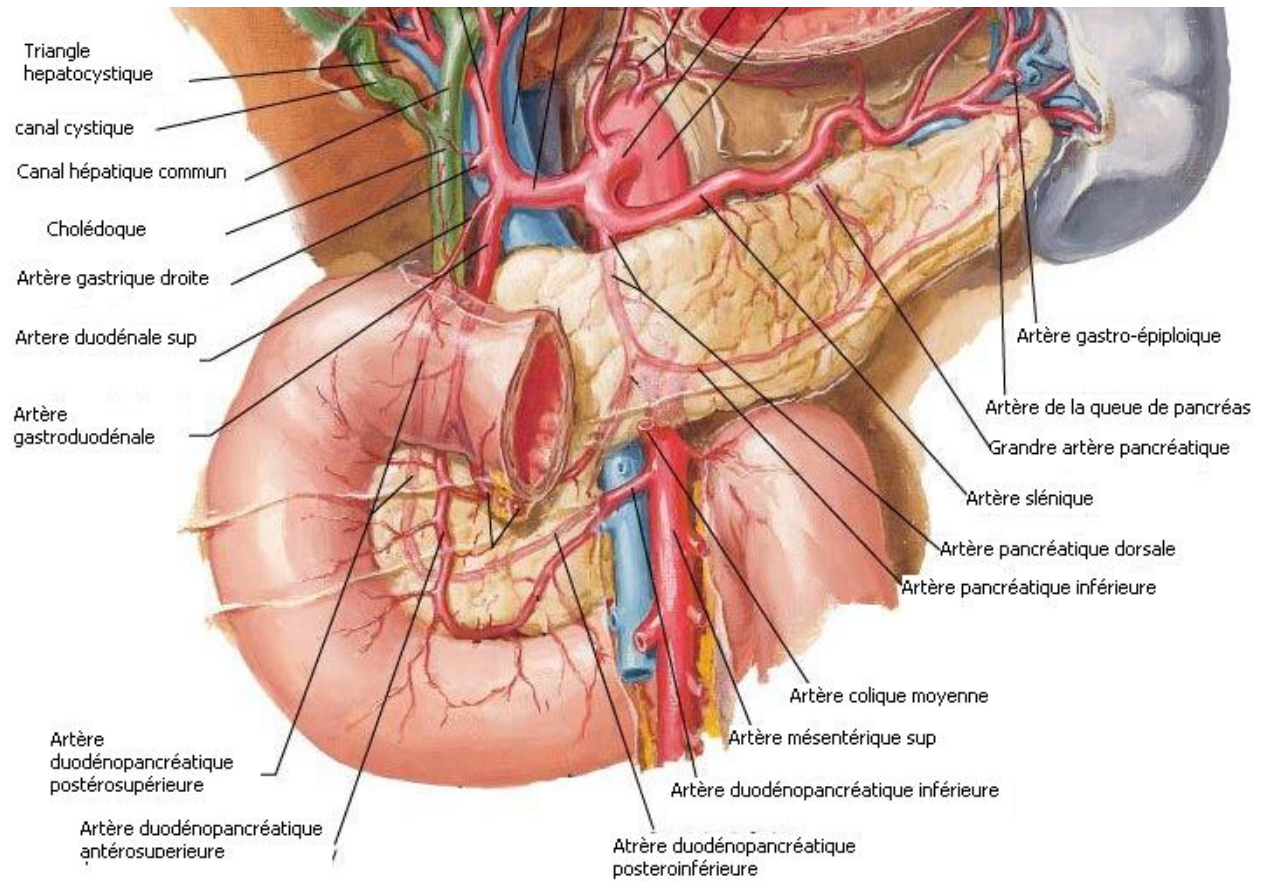


Figure 1 : Morphologie et vascularisation du pancréas [14]

2.3.3 Lymphatiques :

Ils sont drainés par quatre chaînes principales :

- Chaîne hépatique.
- chaîne splénique.
- chaîne mésentérique supérieur

2.3.4 Nerfs :

L'innervation est double, sympathique et para sympathique provenant du plexus solaire :

- les nerfs vagues sont des nerfs sécrétoires (sécrétion exocrine).
- les nerfs splanchniques véhiculent la sensibilité douloureuse.

Les douleurs pancréatiques en cas de tumeurs ou pancréatites chroniques peuvent être très intenses et tenaces. Splanchnicectomie, alcoolisation cœliaque, section des filets nerveux au bord supérieur du pancréas permettent d'y remédier.

3- HISTOLOGIE DU PANCREAS :

Le pancréas est une volumineuse glande amphicrine, c'est-à-dire à tissu exocrine et endocrine. Chacune des deux fonctions est assurée séparément par deux types de structures, mêlées l'une à l'autre, mais morphologiquement différentes, les îlots de Langerhans pour la portion endocrine, et les acini séreux pour la portion exocrine, qui représentent la majorité du volume de l'organe [15].

Le parenchyme glandulaire est divisé en lobules par de fines travées conjonctives issues de la capsule de l'organe. Dans ces travées cheminent des vaisseaux sanguins, des nerfs et des canaux excréteurs.

3.1 - pancréas exocrine :

Le pancréas exocrine est la partie glandulaire acineuse composée et comporte donc deux portions : l'une sécrétrice, formée par les acini et l'autre excrétrice, correspondant aux canaux.

3.1.1 Acini pancréatiques :

L'acinus pancréatique est de type séreux, constitué de cellules sécrétrices en forme de tronc de cône, reposant sur une membrane basale. Les cellules possèdent toutes les caractéristiques des cellules sécrétrices de protéines et présentent une polarité morpho fonctionnelle marquée. Le noyau sphérique, clair, avec un nucléole bien visible, est situé dans le tiers basal. Dans le cytoplasme riche en mitochondries, le réticulum granulaire est très abondant au pôle inférieur qui apparaît basophile au microscope photonique. L'appareil de golgi supranucléaire est bien développé. Au pôle apical, se groupent des granules sécrétoires, limités par une membrane et dont le contenu se densifie au fur et à mesure qu'ils se rapprochent de la lumière. Les techniques cytochimiques ont montré que ces granules contiennent des enzymes digestives et des hydrolases acides. L'aspect de ces cellules varie selon l'état physiologique et les phases du cycle sécrétoire.

Les cellules acineuses sont disposées autour d'une lumière de petit calibre.

Le noyau d'une cellule, ou cellule centro-acineuse, est souvent observé à ce niveau.

Celle-ci correspond à une petite cellule cubique de l'épithélium du canal excréteur de l'acinus, qui se trouve placée dans le centre de la sphère acineuse en raison du caractère compact du tissu pancréatique.

3.1.2 Canaux excréteurs :

Ils forment un système de conduits ramifiés. Faisant suite aux acini sous le nom de canaux intercalaires ,ils deviennent ensuite intralobulaires puis des canaux interlobulaires qui se réunissent enfin en canaux collecteurs :canal de Wirsung et canal de Santorini .Leur paroi est faite d'abord d'un épithélium simple(pavimenteux au départ puis cubique et prismatique ensuite) puis bi et pluristratifié entouré d'une couche conjonctive d'épaisseur progressivement croissante Les cellules épithéliales formant la paroi de ces canaux élaborent et déversent dans leur lumière une sécrétion aqueuse riche en bicarbonates et dépourvue d'enzymes , qui contribue ,avec la sécrétion enzymatique des acini ,à former le suc pancréatique finalement déversé dans le duodénum.

3.1.3 Sécrétion pancréatique exocrine :

Le suc pancréatique est une solution aqueuse contenant des électrolytes, des bicarbonates et des protéines, dont environ 80% sont représentées par des enzymes digestives. Il est déversé principalement dans le tube digestif au moment des phases de repos et provient de libération des granules sécrétoires des cellules acineuses.

L'action du suc pancréatique sur le bol alimentaire porte principalement sur la digestion des protéines (endopeptidases, exopeptidases) et des lipides (lipase), mais aussi sur celle des glucides (alpha-amylase) et des acides nucléiques (nucléases).

La régulation de la sécrétion pancréatique est double, nerveuse et humorale.

Les fibres cholinergiques du pneumogastrique stimulent l'élaboration d'un suc riche en enzymes.

La régulation hormonale est sous le contrôle de deux substances libérées par la muqueuse duodénale au contact du bol alimentaire :

La sécrétine, qui entraîne l'afflux d'un suc riche en eau et en bicarbonates, et pauvre en enzymes.

La cholécystokinine (ou pancréozymine), qui stimule la sécrétion d'un suc riche en enzymes digestives.

3.2-Pancréas endocrine :

Le rôle endocrine du pancréas est dévolu à des amas de cellules disséminés dans l'organe, les îlots de Langerhans. Chaque îlot, de forme plus ou moins sphérique, mesure environ 200 à 400 micromètre de diamètre et contient plusieurs milliers de cellules. Le pancréas contient environ un million d'îlots dispersés dans toute la glande, mais plus nombreux dans la queue de l'organe.

Les îlots de Langerhans sont entourés d'une fine enveloppe de réticuline qui ne les sépare qu'à peine des acini. Leur structure est celle d'une glande endocrine trabéculée. Ils sont très richement vascularisés par un réseau capillaire très dense.

Les colorations traditionnelles montrent de discrètes différences de taille entre les cellules, dont certaines contiennent des granulations basophiles (cellules B) et les autres des granulations acidophiles (cellules A). La microscopie électronique et surtout l'immunocytochimie révèlent l'existence de quatre types cellulaires dans les îlots de Langerhans : les cellules A, B, D et PP.

- Les cellules A, qui constituent environ (20%) de la population, sont grandes et contiennent des granulations alpha, vésicules de 230 nanomètre de diamètre contenant un volumineux granule dense .Elles sont situées surtout en périphérie des îlots.

- Les cellules B sont les plus nombreuses (75%). Plus petites, elles occupent le centre de l'îlot Leur granulations bêta sont des vésicules de 270 nanomètre de diamètre contenant des cristaux irréguliers.

- Les cellules D, peu fréquentes (5%), contiennent de grosses granulations peu denses .Elles sécrètent la somatostatine.

- Les cellules PP sont de petite taille (150 nanomètre) et contiennent des vésicules à grain dense.

- Des cellules peu nombreuses sont responsables de la sécrétion du peptide pancréatique vasoactif (VIP).

La principale sécrétion du pancréas endocrine est l'insuline, sécrétée par les cellules B. C'est une hormone protéique de 6000 daltons .Le gène responsable de sa sécrétion est porté par le chromosome 11 .Elle favorise la perméabilité et les transports membranaires de toutes les cellules de l'organisme .L'insuffisance de sécrétion d'insuline, généralement par destruction des cellules B, est responsable du diabète insulino-prive.

Les cellules A sécrètent le glucagon, hormone polypeptidique hyperglycémiant qui favorise la mobilisation des réserves glucidiques.

Les cellules D contiennent de la somatostatine. Cette hormone qui s'oppose à l'action de l'hormone somatotrope, joue probablement un rôle de modulation sécrétoire.

4- RAPPEL IMMUNOLOGIQUE :

Plusieurs éléments du système immunitaire ont été incriminés dans la physiopathologie de la pancréatite auto-immune, quels sont ces éléments ?

4.1 Les immunoglobulines :

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines, composées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères reliées entre elles par des ponts disulfures. Les chaînes lourdes déterminent la classe d'immunoglobulines, ainsi la chaîne lourde des IgG est gamma. Chaque chaîne est formée d'un domaine variable et de plusieurs domaines constants. La molécule peut être scindée par l'action de la papaïne en 3 fragments : 2 fragments qui se lient à l'antigène : Fab et un fragment Fc qui est responsable des fonctions effectrices des IG. (Fig4) [16].

Les différentes classes d'immunoglobulines ont des fonctions différentes et une localisation différente dans le corps humain. Ainsi, les IgG sont les immunoglobulines principalement retrouvées dans le sang et sont responsables de l'opsonisation des pathogènes et de l'activation du système de complément et les cellules NK à divers niveaux selon la sous-classe [16]

Les différentes classes et sous classes d'immunoglobulines sont définies par les séquences de leurs domaines constants des chaînes lourdes [17].

La commutation de classes par réarrangements de gènes codant pour les régions constantes détermine le sous type d'Immunoglobuline qui sera produit en réponse à un challenge immunitaire particulier. Cette commutation est régulée en partie par les cytokines produites en fonction du site et du type du défi immunitaire [18]. La classe des IgG comporte 4 sous classes, classées selon l'ordre de leur découverte et leur concentration sérique. Leurs propriétés sont résumées dans le tableau 1.

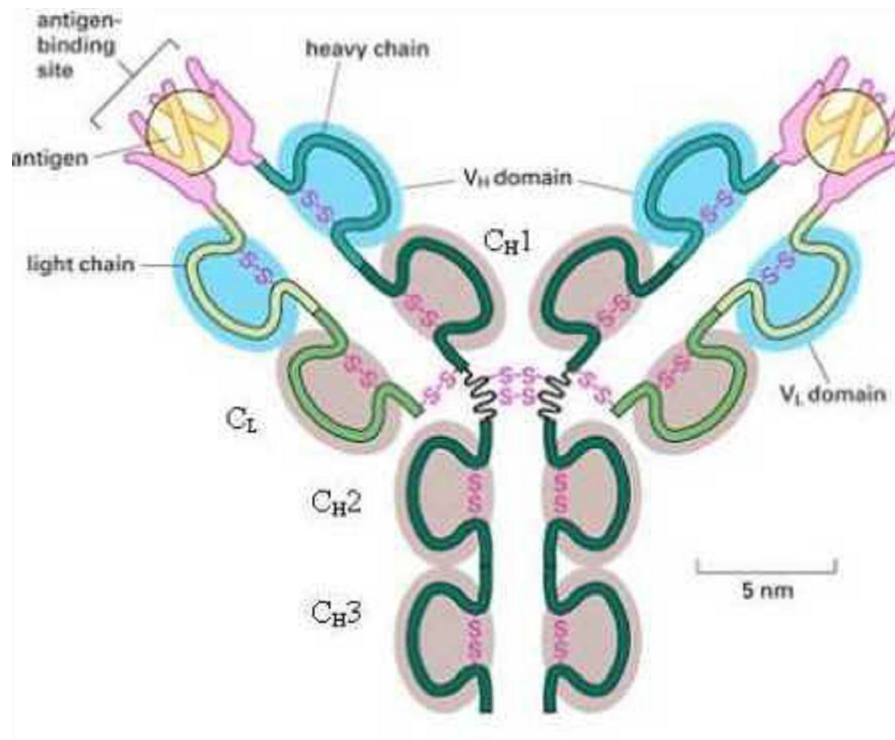


Figure 4 : Structure de l'immunoglobuline G [16]

Tableau 1 : Propriétés des sous classes d'IgG [18]

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Cible biologique	Protéine	Carbohydate	Protéine	Protéine (allergique ou anti inflammatoire)
Forme fonctionnelle	Monomérique bivalent	Dimérique, bivalent Ou tétravalent	Monomérique bivalent	Bispécifique, monovalent pour chaque Ag
Taux chez Adulte (mg / ml)	5-11	1,5-6	0,2-1	0,008-1,4
Proportion totale d'IgG(%)	43-75	16-48	1,7-7	0,8-11,7
Demi-vie (jours)	21	21	7	21
Activation du complément et liaison au C1q	++	+	+++	-
Liaison aux récepteurs du fragment Fc de l'IgG				
Fc γ RI(CD64)	++	-	+++	+
Fc γ RII(CD32)	++	(a)	+++	-
Fc γ RC(CD16)	++	-	++	-

Légende : (a) Fc γ RII dépendant d'allotype.

(b) Ag : antigène.

L'IgG4 est la sous-classe d'IgG la moins représentée (< 5 % des IgG totales) [19]. Son taux peut varier entre 10 μ g/ml et 1,4mg/ml, et peut aller jusqu'à 2mg/ml chez certains individus [20-22], Il est classiquement plus élevé chez l'homme et le sujet âgé.

L'IgG4, contrairement aux autres sous classes d'IgG, présente une liaison négligeable aux C1q complexe protéinique et incapable d'activer la voie classique du complément [18].

La chaîne lourde des IgG4 partage plus de 95% d'homologie, dans son domaine constant, avec les chaînes lourdes des trois autres sous-types d'IgG. Les travaux d'Aalberse [19] ont permis de mettre en évidence le caractère dynamique de la structure de l'IgG4 avec le concept de « half antibody exchange réaction », propriété des IgG4. Les ponts disulfures des IgG4 naïves permettent aux chaînes lourdes de se séparer et de se réapparier au hasard, produisant ainsi une population « hybride ». En conséquence, la plupart des molécules d'IgG4 sont constituées de deux bras Fab différents, ce qui les rend « bispécifiques » et monovalentes pour un antigène (Ag) donné. Les IgG4 peuvent contrecarrer les propriétés d'activation de la cascade de l'inflammation des autres sous-classes d'IgG [23]. Ce phénomène d'« anti inflammation » pourrait fournir une explication pour une autre observation faite par Aalberse et coll, qui montre que le taux d'IgG4 augmente après une longue exposition à un antigène (allergène), de ce fait, il réduit le degré d'inflammation chronique aux stimuli de l'environnement [18].

Il a été décrit que des cytokines comme l'interleukine (IL)-5, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-9 et l'IL-13 [24], jouent un rôle dans le déclenchement de la production des IgG4, ainsi que l'IL-10 et l'IL-12 [25,26]. In vitro, sur plasmocytes humaines, l'ajout d'IL-10 entraîne une production d'IgG4 à la place des IgE [25], ce qui suggère que l'IL-10 pourrait supprimer la production d'IgE pour celle d'IgG4 conduisant ainsi à une réaction Th2 modifiée [27]. L'IL-21 semble stimuler les plasmocytes déjà différenciés dans la production d'IgG4 [28].

4.2 Récepteur du Fcγ :

Un récepteur Fc est une protéine qui se trouve sur la surface de certaines cellules y compris les cellules tueuses naturelles, les macrophages, les neutrophiles et les mastocytes. Son nom est dérivé de sa spécificité de liaison pour une partie de l'anticorps connu sous le nom Fc (Fragment cristallisable). Les récepteurs Fc se lient à des anticorps qui sont attachés à des cellules infectées ou à des agents pathogènes envahisseurs. Leur activité stimule les cellules phagocytaires ou cytotoxiques pour détruire ces agents pathogènes. [29]

4.3 Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) :

Le CMH est l'ensemble des gènes codant pour des protéines qui existent à la surface des cellules : antigènes des leucocytes humains (HLA). Le CMH est divisé en 3 classes : I, II et III. La classe II est formée par les séries alléliques DR, DQ et DP. Chaque molécule HLA codée par DR, DP ou DQ, est formée de 2 chaînes polypeptidiques : alpha et bêta.

Les molécules HLA sont des protéines présentes sur presque toutes les cellules, permettant au corps de reconnaître les cellules comme étant du soi.

Les molécules HLA sont reconnues par différents récepteurs impliqués dans les réponses immunes à médiation cellulaire mettant en jeu des lymphocytes T et/ou Natural killer (NK). En effet, les molécules HLA du soi présentent au système immunitaire des peptides antigéniques du soi ou étrangers dérivés de protéines intracellulaires ou extracellulaires endocytées. Dans les deux cas, c'est le complexe peptide-HLA qui représente l'élément reconnu par le récepteur à l'antigène des lymphocytes T. Cette reconnaissance spécifique est majeure pour la sélection thymique du répertoire lymphocytaire T et active la

cytotoxicité des lymphocytes T, permettant ainsi d'éliminer les cellules infectées par un agent pathogène ou les cellules tumorales. Cependant, l'absence de reconnaissance des molécules HLA de classe I du soi active la cytotoxicité des cellules NK, qui éliminent précocement les cellules infectées ou tumorales pour lesquelles l'expression des molécules HLA de classe I est souvent réduite. Ainsi, les molécules HLA sont engagées dans deux mécanismes cellulaires majeurs visant à la discrimination du soi et du non-soi au niveau des immunités cellulaires innées (cellules NK) et acquise (cellules T). [30]

4.4 Le complément :

C'est un ensemble de protéines circulant dans le sang à l'état inactif. Son activation en cascade est responsable d'activités biologiques essentielles : réaction inflammatoire, phagocytose, neutralisation des virus, élimination du complexe Ag- Ac, et régulation de la réponse immunitaire [31]. On lui distingue 3 voies d'activation. La voie classique est essentiellement activée par le complexe Ag-Ac où l'Ac est une IgM ou 2 molécules d'IgG. La voie alterne est activée directement au contact avec certaines surfaces et en l'absence d'Ac comme les surfaces bactériennes et enfin la voie des lectines. Les 3 voies aboutissent à la formation du complexe d'attaque membranaire.

4.5 CTLA 4:

La CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) est une protéine qui joue un rôle important de régulation dans le système immunitaire, elle est exprimée à la surface des cellules T helper et transmet un signal d'inhibition des cellules T. De nombreux nucléotides isolés polymorphiques (SNP) ont été identifiés dans la CTLA4 [32]

4.6 Les populations T :

Une réponse immunitaire efficace dépend beaucoup de la spécificité et de l'affinité de la réponse anticorps qui n'est en général obtenue qu'avec l'aide des lymphocytes T.

4.6.1 Les lymphocytes T helper 1(Th 1) et 2 (Th2):

Deux types de lymphocytes T auxiliaires ou helper sont décrits : les cellules auxiliaires de l'immunité de type Th1 et de type Th2. La principale cytokine sécrétée par les cellules Th1 est l'interféron qui, entre autres, stimule la phagocytose, favorise la destruction intracellulaire des micro-organismes, facilite la présentation de l'antigène aux cellules T et induit les réactions inflammatoires. Les cellules Th1 stimulent l'immunité cellulaire et notamment les cellules T cytotoxiques, qui ont une activité phagocytaire intense. L'immunité de type Th1 est habituellement associée aux réactions d'hypersensibilité retardée.

Les cellules Th2 stimulent les lymphocytes B par le biais surtout de certaines interleukines et favorisent la production d'anticorps. Cette immunité de type Th2 est associée aux réactions allergiques en raison notamment de la production d'éosinophiles, de basophiles et d'IgE. L'action des anticorps peut se produire principalement par neutralisation, par agglutination ou par activation du système du 20 complément.

Dans la majorité des infections, l'immunité de type Th1 assurera la défense dans un premier temps, alors que l'immunité de type Th2 prendra la relève avec la résolution de l'inflammation générée par le type Th1. Le fonctionnement de ce système est complexe, et ses différents composants sont en étroite relation et

en constant équilibre. Plusieurs facteurs peuvent conduire à une inversion du processus normal de réponse, tels qu'un stress important, l'immunosuppression, l'administration de cortisone ou de catécholamines, ou un inoculum important en antigènes pouvant amener le système immunitaire à générer une réponse de type Th2 à une infection normalement contrôlée par une immunité de type Th1. [33]

4.6.2 Les cellules T régulatrices (Tregs) :

Sont une sous population de lymphocytes T CD4. Les Tregs participent à la tolérance immunitaire en régulant les lymphocytes T effecteurs par leur action immunosuppressive. Ils sont essentiels pour la tolérance aux antigènes du soi, et aux antigènes non dangereux. Suite à leur rencontre avec l'antigène, les Tregs prolifèrent peu et inhibent les réponses des lymphocytes T effecteurs (T CD4 et TCD8) ou les font rentrer en apoptose, par différents mécanismes encore mal connus. Les Treg ont aussi un rôle de supprimeur vis-à-vis des cellules présentatrices d'antigènes, par exemple en envoyant un signal inhibiteur via la molécule de surface CTLA-4 reconnue sur la cellule présentatrice d'antigène par CD80 ou CD86 [34].

4.6.3 Les T helper folliculaires :

C'est une population CD4+ d'identification récente indispensable à la formation des centres germinatifs, à la maturation et la différenciation des lymphocytes B (LB), à la commutation isotypique, et à la formation des LB mémoires et des plasmocytes.

Le statut de lymphocyte Thf tient surtout au fait que ces lymphocytes T ont la possibilité de pénétrer dans le follicule lymphoïde, en s'y laissant attirer par le parfum de la chémokine CXCL13. Pour 'sentir' celui-ci, le lymphocyte T doit exprimer le récepteur à la chémokine CXCR-5 (spécifique de la chémokine CXCL13) qui n'est normalement présent qu'à la surface des lymphocytes, mais pas sur celle des lymphocytes T. Les lymphocytes Thf perdent de ce fait peu à peu le récepteur CCR-7 qui 'attire' les lymphocytes T dans les tissus riches en chémokines CCL-19 et CCL-21 (c'est-à-dire) dans les zones d'inflammation dans les tissus, mais aussi dans la partie 'périphérique'-'zone T'- des ganglions, pour acquérir le récepteur CXCR-5, en principe réservé aux B, ce que les autres T ne feraient que peu ou pas.

Un petit nombre de Th1, Th2, Th17, Treg et NK peuvent exprimer transitoirement le CXCR-5 et pénétrer dans le centre germinatif, mais avec une moindre capacité à aider et sélectionner les B que les Thf [35].

4.7 Les cellules NK (Natural killers) :

Aussi appelées cellules tueuses naturelles, sont des cellules de l'immunité innée. Ce sont des lymphocytes non-T (CD 3-) non-B (CD 19-) [36]. Elles diffèrent des lymphocytes B et T par le fait qu'elles n'expriment pas les récepteurs spécifiques de l'antigène, ne réarrangent pas leurs gènes, et ne sont pas restreintes aux CMH. Elles expriment des marqueurs de surface et des récepteurs spécifiques. Leur activation est sous l'influence de plusieurs cytokines : INF α , et β , IL 12 et IL 15.

5- HISTORIQUE

La pancréatite auto-immune (PAI) est une affection connue depuis plus de 40 ans. Sa première description date de 1961 par Sarles qui notait une forte élévation des gammaglobulines chez un patient ayant une pancréatite chronique (PC) idiopathique compliquée d'un ictère sans intoxication alcoolique chronique associée [1] .

Mais c'est seulement en 1991 que fut décrite une forme pseudotumorale sous forme de maladie inflammatoire sclérosante de l'ensemble de la glande pancréatique et des voies biliaires. L'examen histologique révéla une infiltration lymphoplasmocytaire diffuse associée à une fibrose extensive, une atrophie acinaire et une veinulite pancréatique [37].

En 1995, Yoshida et al. décrivirent le concept autonome de PAI en faisant le parallèle avec les hépatites auto-immunes à partir du cas d'une patiente de 68 ans présentant une PC idiopathique associée à des anomalies immunologiques. Ils proposèrent des critères diagnostiques dépendant du taux de gammaglobulines (immunoglobulines G – IgG) sériques, de la présence d'auto anticorps, de l'aspect morphologique du pancréas, d'affections auto-immunes associées, de l'amélioration des symptômes par une corticothérapie et surtout du type de lésions histologiques [38].

En 2001, Hamano et al. rapportèrent l'intérêt du dosage d'une sous-classe d'immunoglobulines, les IgG4, dans le diagnostic de PAI [39].

Enfin, en 2003, le concept de maladie systémique secondaire à une infiltration diffuse de différents organes par des plasmocytes IgG4 positifs en immuno-histochimie fut décrit [40].

Depuis, des critères diagnostiques ont été proposés par les sociétés japonaise et coréenne de gastroentérologie en 2002, 2006, etc., fondés sur des anomalies morphologiques (augmentation de la taille de la glande, disparité de calibre du canal de Wirsung), des anomalies sérologiques (élévation des gammaglobulines ou présence d'autoanticorps) et des lésions histologiques (infiltrat lymphoplasmocytaire et fibrose pancréatique) [41, 42] .

Cependant, dans les séries occidentales (Europe et États-Unis), des différences épidémiologiques et cliniques furent observées chez des patients suspects de PAI. Les anomalies histologiques caractéristiques des séries asiatiques, à type d'infiltration lymphoplasmocytaire, furent trouvées sur des pièces de pancréatectomies de patients ayant des pancréatites idiopathiques se présentant sous forme de masses pseudotumorales.

En 2003, l'équipe de la Mayo Clinic rapportait 35 cas de PAI avec infiltration lymphoplasmocytaire.

Deux formes distinctes de lésions étaient alors décrites : une pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire (LPSP) et une pancréatite idiopathique centrocanalaire (IDCP) [41].

La forme LPSP était similaire aux données histologiques des séries asiatiques et, en 2006, la Mayo Clinic édita des critères diagnostiques de PAI à partir de données de patients présentant une forme LPSP [44].

En raison de ces difficultés diagnostiques et des différences épidémiologiques, un nouveau concept a été décrit depuis 2010, permettant de classer les patients susceptibles de présenter une PAI en deux types : type 1 et type 2. Ce concept est fondé sur les données anatomopathologiques [45–47].

Toutes les publications font désormais la distinction entre :

- les PAI de type 1, fréquentes en Asie, représentant l'entité décrite initialement par Yoshida et al. [38] C'est la manifestation pancréatique d'une maladie systémique à IgG4 appelée polyexocrinopathie auto-immune à IgG4 ou maladie sclérosante à IgG4. C'est une maladie systémique fibro-inflammatoire associée à une atteinte multi organes (pancréas, voies biliaires, tube digestif, rétro péritoine, glandes salivaires, prostate, voies urinaires, etc.) et une élévation sériques des IgG4. Tous les critères diagnostiques publiés jusqu'à maintenant (critères des sociétés de gastroentérologie japonaises, coréennes et critères HISOR (histologie, imagerie, sérologie, atteinte d'autres organes et réponse au traitement corticoïde) répondent aux PAI de type1 [41, 42, 44,48] ;

- les PAI de type 2, fréquentes en Occident, correspondant aux pancréatites idiopathiques centrocanalaires caractérisées par des lésions spécifiques granulocytaires épithéliales (GEL).

Ces pancréatites sont isolées, sans atteinte d'organe associée. On note une association privilégiée dans 30 % des cas à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Les taux d'IgG4 sériques sont normaux. Les critères diagnostiques publiés jusqu'à présent, fondés sur une élévation des IgG4, ne permettent pas de poser le diagnostic de PAI de type 2 [43, 49, 50].

Tableau2 : historique de la PAI

ANNEE	AUTEURS	REF	EVIDENCE-CONTENU
1961	Sarles H. et al.	[36]	Hypergammaglobulinémie dans la PC (Am J Dig Di)
1967	Comings DE. et al.	[51]	Fibrosclérose multifocale familiale (Ann Intern Med)
1972	Kuttner	[52]	Kuttner tumeur (Acta Otolaryngol)
1991	Kawaguchi K. et al.	[37]	Pancréatite lymphoplasmocytaire sclérosante (Human Pathol)
1995	Yoshida et al.	[38]	Pancréatite auto-immune (Dig Dis Sci)
2001	Hamano et al.	[39]	Niveaux élevés d'IgG4 dans la pancréatite sclérosante (N Eng J Med)
2002	Japan Pancreas Society	[53]	Critères diagnostiques cliniques de la (PAI) en 2002
2006	Okazaki K, et al.	[54]	Critères diagnostiques cliniques de la (PAI) 2006 (J Gastroenterol)
2006	Chari ST et al.	[44]	Critères Mayo (Clin Gastroenterol Hepatol)
2006	Kamisawa T. et al.	[55]	Maladie sclérosante liée aux IgG4 (J Gastroenterol)
2006	Yamamoto M. et al.	[56]	Maladie plasmocytaire liés aux IgG4 (Mod Rheumatol)
2008	Masaki Y et al.	[57]	Syndrome lymphoprolifératif multi organe IgG4 (MOLPS) (Ann Rheum Dis)
2011	Shimosegawa T. et al.	[58]	Consensus international des critères diagnostiques de la PAI (ICDC) for AIP (Pancreas)
2012	Umehara, Okazaki et al.	[59]	Concept et critères de diagnostic des maladies liées aux IgG4 (Mod Rheumatol)
2012	Deshpande et al.	[60]	Consensus international pathologie IgG4 (Mod Pathol)
2012	Stone, J et al.	[61]	Nomenclatures des manifestations des IgG4-RD (Arthritis Rheum)
2012	Japan Pancreas Society	[53,54]	Critères diagnostiques cliniques de la PAI 2011(Suizo)

6- EPIDEMIOLOGIE :

L'incidence et la prévalence des PAI ne sont pas connues, car c'est une maladie peu fréquente. De plus, les critères diagnostiques ont beaucoup évolué au cours des dernières années et les études ne sont pas homogènes. La majorité des études est issue de pays asiatiques (Japon et Corée du Sud).

La prévalence de la PAI a été estimée à 6 % au sein des pancréatites dite idiopathiques en Asie.

Cette part est probablement sous-estimée par défaut diagnostique.

Au Japon, la prévalence a été estimée à 0,82/100 000habitants [62,63].

Dans les séries chirurgicales, la proportion de PAI approche 25 % des pancréatites idiopathiques grâce aux critères diagnostiques histologiques qui permettent de révéler de nombreuses PAI non diagnostiquées en préopératoire [64].

La prévalence plus spécifique de la maladie sclérosante à IgG4 (PAI de type 1) est inconnue. Elle est probablement plus fréquente en Asie. Aucun gradient Nord-Sud n'a été décrit jusqu'à présent. Actuellement on décrit deux types de PAI :

La pancréatite auto-immune de type 1 : très fréquente en Asie (> 90% des séries japonaises) et représente moins de 20% des séries occidentales. Les patients sont âgés en moyenne de plus de 50 ans dans 80% des cas et sont de sexe masculin dans une large majorité des cas (80%).

La pancréatite auto-immune de type 2 est le type majoritaire (80%) rencontré dans les pays occidentaux (Europe et États-Unis).

La pancréatite lupique est une manifestation très rare du lupus, puisque son incidence est évaluée entre 0,4 et 1,1 cas pour 1000 lupus par an selon les séries [65,3]. Le premier cas a été décrit en 1939, et depuis, environ 160 cas sont rapportés dans la littérature [4].

Parmi nos patients, nous avons rapporté un seul cas de pancréatite auto-immune authentique et deux cas de pancréatite lupique. L'âge moyen de nos patientes est de 42 ans et sont toutes d'origine marocaine

7- PHYSIOPATHOLOGIE

Ces dernières années ont vu la proportion de pancréatite (aiguë ou chronique) dite « idiopathique » diminuer de façon importante en raison notamment de la découverte de causes diverses comme les causes génétiques [66] et le développement du concept de pancréatite auto-immune (PAI). Ce dernier concept est cependant encore loin d'être bien établi et de nombreuses incertitudes persistent sur la physiopathologie, l'histoire naturelle et la réponse au traitement corticoïde. De même, la pathogénie de la pancréatite lupique est multifactorielle. Il est extrêmement difficile de faire la part de ce qui revient à la vascularite, aux phénomènes thrombotiques dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides et aux complications iatrogènes ou intercurrentes.

7.1 Pancréatite auto-immune :

7.1.1 Pancréatite auto-immune de type 1 :

Les mécanismes physiopathologiques en jeu dans les PAI de type 1 sont clairement d'origine auto-immune pour différentes raisons. L'atteinte est multi-organes comme une maladie systémique avec des sites prédisposés aux maladies auto-immunes (glandes salivaires, rétro péritoine, etc.). Une élévation des

IgG4sériques est présente dans plus de 80 % des cas. Il existe une inflammation chronique de la glande pancréatique avec une possible fibrose extensive. Une association avec un génotype HLA (human leucocyte antigen) particulier prédisposant a été démontrée : HLA DRB1*0405-DQB1*0401[67]. La présence de dépôts de complexes immuns sur les tissus atteints est fréquente. Les phases d'initiation de la maladie sont probablement dues à un mimétisme moléculaire. Le rôle d'*Helicobacter pylori* a été avancé sans confirmation à ce jour [68]. Enfin, la bonne réponse aux traitements anti-inflammatoires de type corticostéroïdes est un argument majeur

7.1.1.1 Origines génétiques :

L'absence de forme familiale rapportée à ce jour ou d'anomalie génétique identifiée ne semble pas plaider en faveur d'une origine génétique, bien que certains allèles HLA [67] et polymorphismes de gènes non HLA (CTLA4 [69], Fc receptor like3 (FCRL3) [70], toll-like receptor 4 (TLR4) [71] aient été identifiés dans des populations asiatiques comme des facteurs de prédisposition ou de protection vis-à-vis de la pancréatite auto immune [72].

Pour les gènes HLA, En 2002, Kawa et coll [67], ont rapporté que la fréquence des allèles HLA DRB1*0405 et DQB1*0401 était significativement plus élevée chez les patients japonais porteurs d'une pancréatite auto immune que chez des individus en bonne santé ou porteurs de pancréatite chronique calcifiante.

En revanche, une étude Coréenne n'a pas pu mettre en évidence une corrélation entre un allèle HLA et le développement d'une pancréatite auto immune, mais elle a pu montrer que tous les patients coréens qui ont eu une

rechute durant ou après une corticothérapie n'avait pas l'acide aspartique en position 157 de la chaîne β DQ en contraste avec 30% des patients sans rechute d'une pancréatite auto immune [73]. Ce résultat n'a pas pu être confirmé chez les patients japonais [74].

Le deuxième type de gènes étudiés dans ce contexte est le CTLA4. Certains nucléotides isolés polymorphiques (SNP) identifiés dans le CTLA4 sont associés à la susceptibilité aux maladies auto immunes [75]. En effet, il a été rapporté que la fréquence de l'haplotype CTLA4 49A était significativement augmentée chez les patients chinois avec pancréatite auto immune que chez les sujets sains [76]. Une étude japonaise [69] a montré qu'un SNP à CTLA4 6233 dans la région 3' non traduite, contribue à la susceptibilité à cette maladie. Le +6230 G / G génotype a une susceptibilité accrue à la pancréatite auto immune, alors qu'un 6230 haplotype a été associé à une résistance à la PAI [69]. En outre, le +49 A / A et +6230 A / A génotypes ont été liés à un risque accru de rechute [69].

Le troisième gène incriminé dans cette pathologie est celui qui code pour la FCRL3.

La molécule FCRL 3 exprimée sur les cellules B, est connue par sa capacité à augmenter la production des auto-anticorps chez les patients avec une susceptibilité génotypique à une certaine maladie [77]. Il a été démontré que le polymorphisme de la FCRL3 contribuait à la susceptibilité aux maladies auto-immunes.

Umemura et coll [70] ont rapporté l'association du génotype -110A/A à la pancréatite auto immune chez la population japonaise, en même temps que les concentrations sériques d'IgG4 étaient élevées et corrélées aux nombres d'allèles susceptibles [70].

Le même groupe a également examiné les nucléotides isolés polymorphiques dans le gène codant pour le TLR4 qui est une protéine qui détecte les lipopolysacharides des bactéries Gram négatives, ayant ainsi un rôle dans l'initiation de la réponse immunitaire, mais ils n'étaient pas associés ni à la susceptibilité ni à la rechute de la pancréatite auto immune [71].

7.1.1.2 Composante auto immune:

L'élévation du taux d'IgG4 sérique et l'infiltration tissulaire par les IgG4 dans cette pathologie laisse à croire que l'auto-immunité en est responsable, quoique jusqu'à ce jour aucun auto-anticorps spécifique n'a été détecté. Il semblerait que les patients porteurs d'une pancréatite auto-immune ont un taux élevé de complexes immuns avec des taux diminués de complément reflétant leur statut actif. Le complexe immunitaire IgG4 a pour conséquence la formation d'un complexe qui attaque la membrane en fixant le complément à travers la voie alternative dans la néphropathie membranaire [78].

Cette hypothèse peut être probable dans la maladie à IgG4 vue la présence de complément autour des acini exocrines, des petites voies pancréatiques, et des glandes péri-biliaires des grandes voies biliaires, suggérant le rôle de ces complexes dans la pathogénie de cette maladie [79,80].

En se basant sur la théorie d'auto immunité de la maladie à IgG4, la recherche d'auto antigènes et d'auto-anticorps spécifiques impliqués dans la physiopathologie a constitué un axe important des travaux dans ce champ. Parmi les auto-anticorps candidats, ont été proposés:

Les anticorps anti-anhydrase carbonique de type II (anti-CAII), détectés chez 54% des patients porteurs d'une pancréatite auto immune [81], avec une forte corrélation entre l'augmentation des taux d'IgG4 et des anti-CA II [82]. Ces anticorps ont été également décrits au cours du lupus érythémateux disséminé. Plus récemment, des anticorps anti CA-IV ont été retrouvés chez 10 parmi 29 patients avec pancréatite auto immune [83].

Les anticorps anti-lactoferrine ont été retrouvés chez 73% des patients avec PAI. En revanche, ces anticorps anti-lactoferrine, ont été retrouvés aussi au cours de la rectocolite hémorragique (RCH) et de la cholangite sclérosante [84].

Tout en sachant que la lactoferrine et l'anhydrase carbonique sont exprimées dans différents tissus de l'organisme (pancréas, canaux biliaires, glandes salivaires, reins) leur présence inconstante et leur spécificité incertaine suggèrent le rôle d'autres antigènes cibles encore inconnus.

Le pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) est un antigène potentiel, les anticorps dirigés contre cette molécule ont été détectés chez 30-40% des patients avec PAI [85]. Asada et coll [85], ont rapporté 26 cas de PAI parmi lesquels, 23 ont des anticorps soit anti lactoferrine ou anti CA II, deux des trois patients chez lesquels aucun de ces auto anticorps n'a pu être détecté avaient des anticorps anti- PSTI. Il est intéressant de savoir que ces auto anticorps n'étaient

pas de sous type IgG4 mais IgG1 [85]. Une étude européenne [86] plus récente a montré la présence d'auto anticorps anti trypsinogène, ainsi que d'anti PSTI.

7.1.1.3 La Prédominance d'une réaction à Th2 et l'implication de cellules Tregs :

Dans le travail d'Okazaki et coll [87] l'analyse des populations lymphocytaires montrait une sécrétion élevée d'Interféron γ comparé à la population contrôle.

Tandis que le nombre de cellules productrices d'IL 4, et les taux sériques d'IL4 n'ont pas augmentés. Les mêmes constatations ont été rapportées par Yamamoto et coll [88], qui ont montré un ratio d'interféron γ /IL-4 plus augmenté chez les malades à IgG4 avec dacryoadénite et sialadénite que chez ceux avec un Syndrome de Gougerot Sjögren.

En 2006, une équipe française [89] rapportait chez deux patients avec maladie à IgG4 l'existence de lymphocytes T activés au niveau du sang circulant capables d'orienter in vitro des lymphocytes B normaux vers une différenciation plasmocytaire IgG4+, par l'intermédiaire d'un facteur soluble non identifié.

Après ces travaux, l'ensemble des études réalisées, essentiellement dans le cadre de la pancréatite auto-immune, rapportent une orientation du système immunitaire vers une réponse de type TH2 [90-94], avec augmentation au niveau circulant du nombre de lymphocytes CD4+ produisant des cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), et de leur expression (ARN messagers, protéines) au niveau tissulaire [90].

Plus récemment, l'implication des lymphocytes T régulateurs a été évoquée devant la mise en évidence chez des patients atteints de PAI, d'une augmentation du nombre total de Treg (CD3+CD4+CD25high) circulants, corrélée à l'élévation des IgG4 sériques [95]. Au niveau tissulaire (PAI, cholangite sclérosante associée aux IgG4 mais également lésions extra pancréatobiliaires), une augmentation du nombre de Treg CD4+CD25+Foxp3+ [96] ainsi que de l'expression d'ARNm de Foxp3 [92] a été observée par rapport à des groupes témoins (cholangite Sclérosante primitive et cirrhose biliaire primitive).

Le nombre de cellules Foxp3+ était corrélé au nombre de plasmocytes IgG4+ [96]. De plus, une augmentation de l'expression de cytokines dites « régulatrices » (IL-10, TGF-beta) a également été observée [97]. La présence de ces cytokines peut expliquer les caractéristiques histologiques partagées par différentes atteintes lors de la maladie à IgG4: Foxp3 régule à la fois la production d'IgG4, à la suite d'induction d'IL-10, et la fibrose, à la suite d'induction de TGFβ [98].

Une anomalie des lymphocytes T helper folliculaires(Thf), dont une expansion a récemment été mise en évidence chez certains patients atteints de pathologies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, SGS) [99], pourrait avoir un rôle dans la formation des follicules lymphoïdes et l'infiltrat plasmocytaire observés au cours de la maladie à IgG4 [100].

7.1.1.4 L'implication de l'*Helicobacter pylori* (HP) :

En 2005, la participation possible de l'HP dans la genèse de la pancréatite auto-immune a été rapportée [101]. Guarneri et coll [102], a trouvé une homologie significative entre l'anhydrase carbonique II humain et l'anhydrase carbonique de l'HP. Les segments homologues contiennent le motif de liaison de la molécule HLA DRB1 * 0405. Cette étude suggère que l'infection gastrique HP déclenche la pancréatite auto-immune chez les individus génétiquement prédisposés, par mimétisme moléculaire. Plus récemment [103], un travail systématique étudiant le sérum de patients atteints de PAI retrouvait l'existence d'anticorps dirigés contre un peptide de la protéine liant le plasminogène (PBP) chez 94 % des patients atteints de PAI. Cette protéine est exprimée par l'*Helicobacter pylori* et présente une importante homologie avec UBR2, protéine fortement exprimée par les cellules des acini pancréatiques.

Cependant, ces auto-anticorps, dont le dosage n'est actuellement pas disponible en pratique clinique, étaient également retrouvés chez 5% des patients atteints de cancer pancréatique [72].

7.1.2 Pancréatite auto-immune de type 2 :

Les mécanismes physiopathologiques en jeu ne sont pas clairement connus et l'appellation de pancréatite auto-immune est encore controversée et prématurée, notamment pour les auteurs asiatiques [104]. La pancréatite de type 2 est isolée, non associée à d'autres atteintes d'organes, excepté la possible association à une MICI dans 20-30 % des cas, sans qu'une explication claire soit connue [49]. Cependant, on note une association avec le même génotype HLA prédisposant : HLA DRB1*0405-DQB1*0401, la présence de dépôts de

complexes immuns fréquents sur la glande pancréatique, des anomalies histologiques communes (infiltrat lymphoplasmocytaire), des présentations cliniques pancréatiques similaires et une réponse positive à une corticothérapie. Bien que les connaissances de la physiopathologie de la PAI de type 2 soient encore parcellaires, la terminologie de PAI reflète au mieux les connaissances scientifiques actuelles. Il n'est pas exclu que ce terme change dans les années à venir.

7.2. La pancréatite lupique : Les mécanismes possibles sont nombreux : [4]

- des phénomènes ischémiques comme une vascularite lupique ou une thrombose liée à un syndrome des anticorps antiphospholipides associé;
- des mécanismes auto-immuns ;
- une cause médicamenteuse : les corticoïdes ont longtemps été incriminés, mais plusieurs auteurs réfutent cette hypothèse. En revanche, la conjonction d'une corticothérapie et de phénomènes ischémiques ne peut être exclue; d'autres médicaments ont été incriminés comme l'azathioprine ou les diurétiques thiazidiques;
- une cause infectieuse intercurrente;
- enfin, la maladie lithiasique des voies biliaires et l'intoxication éthylique.

La difficulté de préciser la cause exacte des PAL est rencontrée dans la plupart des observations de la littérature. Si une vascularite ou une thrombose sans vascularite dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides [105,106] est bien établie dans quelques rares cas autopsiques, en revanche pour Reynolds

et al. [107], la plupart des patients atteints de pancréatite présentaient cliniquement des manifestations multiviscérales et la preuve de l'origine lupique ne peut habituellement pas être apportée, même à travers l'étude autopsique. C'est plus l'exclusion des autres facteurs étiologiques possibles et l'amélioration de la symptomatologie sous traitement corticoïdes qui permet, indirectement, de retenir la responsabilité du LES.

8-PRESENTATION CLINIQUE :

Les présentations cliniques de la pancréatite sont très variables et sont comparables aussi bien dans le lupus que lorsqu'il s'agit d'une authentique pancréatite auto-immune. Le tableau clinique aigu le plus fréquent est un ictère obstructif indolore. Il a été observé dans 65% des cas de l'étude de Kim et al. [44], dans 86% des cas de celle de Takvama et al. [108] et dans tous les cas rapportés par Chruch et al. [109]. Ce tableau était toutefois moins fréquemment observé dans la série d'Hirano et al. [110] (48%) ainsi que dans celle d'Ectors et al [37]. Cette présentation peut ressembler étroitement celle du cancer du pancréas avec en particulier, un aspect tumoral de la tête du pancréas. Avant l'ère de l'individualisation de la PAI, les patients présentant ce tableau étaient systématiquement opérés, le diagnostic de cancer du pancréas étant suspecté [62,111].

D'autres symptômes ont été décrits au cours de la PAI, tels qu'une douleur abdominale rapportée dans 35% des cas de la série de Kim et al. [44]. En revanche, les véritables pancréatites aiguës seraient exceptionnelles [112,113]. Elles ont néanmoins été rapportées dans plus de 30% des cas dans la série d'Ectors et al [37] et constituaient la manifestation dominante de la série de

Nahon et al. [114]. Ce tableau serait plus fréquent chez les sujets jeunes [115]. Ailleurs, il peut s'agir de vomissements récurrents ou de perte de poids [109,55].

Les pancréatites lupique surviennent surtout lors d'atteinte multiviscérale du lupus. Une douleur abdominale est retrouvée dans 80 % des cas. Dans l'étude de Dhir et al., 100 % des malades avaient des douleurs abdominales pendant une durée médiane de 1,5 jours avant l'admission. Elle est épigastrique et modérée. Elle irradie au dos dans 23 % des cas. Deux tiers des patients présentent des nausées et des vomissements et la moitié d'entre eux une fièvre [116]. Toutefois, la pancréatite lupique peut être cliniquement silencieuse et de découverte fortuite [117,118]. Dans leur étude, Medeiros et al. ont rapporté une incidence de 5,1 % de pancréatite infraclinique [119].

Une insuffisance pancréatique exocrine est souvent présente et jusqu'à 80% des patients sont diabétiques à un moment donné de la maladie [120]. Occasionnellement, des manifestations extra pancréatiques peuvent être présentes, telles qu'une hypertrophie des glandes salivaires, une hydronéphrose en rapport avec une fibrose rétro péritonéale ainsi que des adénopathies [6].

La pancréatite auto-immune dans sa forme classique est souvent associée à une cholangite, une xérostomie ou une xérophtalmie [121].

Dans notre travail le tableau clinique de la pancréatite aigüe était le plus dominant. Dans tous les cas les patientes se plaignaient d'épigastralgies intenses et transfixiantes associées à des vomissements. En revanche aucune des trois patientes n'a présenté un ictère ou des signes en faveur d'une insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine (diabète, stéatorrhée...).

L'épisode de la pancréatite était dans tous les cas isolé sans autres manifestation extra pancréatique (hypertrophie des glandes salivaires, hydronéphrose).

La pancréatite survenait chez des patientes présentant des maladies auto-immunes ainsi le syndrome sec était présent chez la première patiente, le lupus chez la deuxième patiente, et le lupus à tropisme (rénal, articulaire, pulmonaire, neurologique), avec un syndrome sec secondaire chez la troisième patiente

8.1 La pancréatite auto-immune type I :

La présentation clinique peut être variée :

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

Une altération de l'état général est possible et peut mimer un processus néoplasique [44,121–124].

Le type 1 comporte des atteintes extra pancréatiques qui peuvent être multiples. Ces atteintes sont liées à l'élévation sérique des immunoglobulines en général et des IgG4 en particulier. Tous les organes atteints présentent les mêmes caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques, c'est-à-dire la présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire associé à une fixation en immuno histochimie pour les anticorps anti-IgG4.

L'organe principalement atteint est les voies biliaires intra- et extra pancréatiques. Selon les séries, l'incidence rapportée varie de 25 % à 96 % et est associée à une élévation des IgG4 sériques dans plus de 70 % des cas. En cas d'atteinte, un ictère est présent dans plus de 75 % des cas. Cette atteinte se traduit par des sténoses intrahépatiques (50 %) et/ou extrahépatiques (49 %).

La cholangite auto-immune liée aux IgG4 est très corticosensible.

Un traitement de 4 semaines par corticoïdes (40mg/j) permet une normalisation morphologique et biologique dans plus de 60 % des cas. Cependant, le risque de récurrence est majeur à court ou à moyen terme (plus de 50%). En cas d'ictère, une prothèse biliaire plastique temporaire peut être utile pour limiter le risque d'angiocholite et attendre sereinement l'efficacité de la corticothérapie [125].

Les autres atteintes possibles les plus fréquentes sont le parenchyme hépatique (infiltration des espaces portes), les tubules rénaux, les glandes lacrymales (syndrome sec séronégatif), les ganglions médiastinaux, le rétropéritoine (apparition d'une fibrose rétropéritonéale) [126,127], etc. Ces atteintes peuvent être synchrones ou métachrones des anomalies pancréatiques.

Dans une série japonaise de 56 patients, les infiltrations des glandes salivaires et lacrymales, des ganglions et du rétropéritoine semblaient précéder les anomalies pancréatiques [128].

8.2 La pancréatite auto-immune type II :

Les symptômes sont moins bien connus. Les patients présentent des pancréatites aiguës récidivantes, le plus souvent bénignes. Un ictère est possible, mais est plus rare. Il n'y a pas d'atteintes extrapancréatiques associées en

dehors d'une forte prévalence de MICI (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) dans 20 % à 30 % des cas [46, 49, 50].

8.3 Les localisations extra pancréatiques et le nouveau concept de maladie systémique sclérosante liée à l'IgG4 :

Les patients atteints d'une PAI ont souvent des lésions extra pancréatiques qui peuvent être concomitante, précéder ou faire suite à la PAI. Grâce à l'histologie et à l'immunohistochimie, il a été établi que les lésions extra pancréatiques étaient, à la manière de la PAI, caractérisées par une infiltration lymphoplasmocytaire sclérosante, riches en lymphocytes T CD4-, CD8- et en cellules plasmiques IgG4 positives. D'un autre côté, il a été démontré que ces lésions extra pancréatiques, pouvaient être observées en dehors d'une atteinte pancréatique.

Ainsi, Kamisawa et al. avaient suggéré une nouvelle entité clinico pathologique appelée maladie sclérosante liée à l'IgG4 qui engloberait à la fois la pancréatite auto-immune que les lésions extra pancréatiques [129]. L'atteinte de l'arbre biliaire est observée chez 60% à 100% des patients atteints de pancréatite auto-immune. [109, 44, 130,131]. Elle a récemment été dénommée cholangite à IgG4 [132]. Elle peut affecter aussi bien les voies intra qu'extra hépatiques. La partie distale du cholédoque est la plus fréquemment touchée. [133]. Les signes radiologiques ne sont pas constants même en présence de lésions microscopiques [131]. Une infiltration lymphoplasmocytaire entourant le canal biliaire avec une expression cellulaire des IgG4 est retrouvée [108, 132]. A présent que cette atteinte biliaire a été individualisée, l'association entre une véritable cholangite sclérosante primitive et une pancréatite auto-immune est

débatue. D'autres viscères peuvent être affectés. Dans une série de 64 PAI, Hamano et al. [130] avaient noté que les adénopathies profondes étaient la manifestation extra pancréatique la plus fréquente (80,4%) suivie par les lésions biliaires (73,9%), une atteinte des glandes lacrymales et salivaires (39,1%), une hypothyroïdie (22,2%) et une fibrose rétro-péritonéale (22,2%). Par ailleurs, une atteinte rénale aussi bien intrinsèque, à type de fibrose tubulo interstitielle qu'extrinsèque, à type d'hydronéphrose secondaire à une fibrose rétro-péritonéale a été associée à la pancréatite auto immune, ainsi qu'une pneumonie inflammatoire et une inflammation pseudo tumorale hépatique [134-136, 54, 42]. Parmi ces maladies, nous souhaiterions en mettre en exergue deux.

8.3.1 La cholangite :

Au cours de la PAI, 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 [137-142]. Elle se traduit par une sténose de la partie distale de celle-ci avec rétro-dilatation en amont, ce dernier signe permettant de la distinguer de la cholangite sclérosante primitive. Dans une collection récente de 22 cas de cholangite associée à une PAI publiés au Japon, Horiuchi et al. [138] ont montré une atteinte isolée aux canaux extra-hépatiques (généralement le dernier tiers) dans 68 % des cas, l'absence de MICI et une efficacité de la corticothérapie dans tous les cas. Cette sensibilité aux corticoïdes distingue encore l'atteinte biliaire au cours de la PAI de la cholangite sclérosante primitive, habituellement non sensible. Une atteinte spécifique de la voie biliaire est possible même après résection de la PAI dans les formes pseudotumorales et peut être une cause post-opératoire de cholestase.

8.3.2 Les maladies inflammatoires chroniques intestinales :

L'atteinte pancréatique est désormais considérée à part entière comme une manifestation extra-intestinale des MICI [143-146]. Sa fréquence dépend de la manière dont elle est cherchée. Le taux d'amylase sérique est élevé dans environ 15 % des cas de MICI mais cette élévation 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 [146].

La fréquence des pancréatites qui se manifestent cliniquement est de l'ordre de 1 à 1,5 % [144]. 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. Les manifestations pancréatiques sont aiguës dans un quart des cas, des douleurs chroniques avec altération de l'état général s'observent dans 14 % des cas et une pseudotumeur avec cholestase dans également 14 % des cas [144].

Une insuffisance pancréatique exocrine est possible qui peut concourir à la malabsorption [147].

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 %) [144]. 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, 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 et une atteinte granulomateuse apparemment spécifique a été décrite sur une pièce de pancréatectomie [148].

Dans les autres cas où une résection pancréatique a été faite, l'atteinte histologique est la même que celle décrite pour les PAI [149].

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 cas de cholangite sclérosante primitive soit en fait des cas de cholangite comme ceux que l'on note en association avec la PAI, c'est-à-dire corticosensible. La pancréatite peut elle-même répondre à la corticothérapie à l'instar des PAI sans MICI associée [150] et un cas de réponse à l'infliximab a été publié [151].

9 -PARACLINIQUE :

9.1 Biologie :

9.1.1 Biochimie :

Au cours de la PAI, les enzymes pancréatiques sont le plus souvent normales ou légèrement élevées [2]. Dans la série de Kim et al. [152], seuls 13% (3/17) des patients avaient un taux supérieur à 3 fois la normal. En revanche, l'élévation de la bilirubine sérique et des enzymes hépatique est classique en présence d'une sténose de la voie biliaire principale [109]. Par ailleurs, une éosinophilie et une élévation du taux des IgE sériques ont été rapportées [153]. Un diabète de type II a souvent été noté au moment du diagnostic de PAI. Il a été rapporté chez 76% et 54% des patients dans les séries deux séries Kim et al.

[154] et Chruch et al. [109] respectivement. Ailleurs, il peut s'agir d'une intolérance au glucose. (Pearson 2003) ou d'une exacerbation d'un diabète pré existant [155]. Une altération de la fonction pancréatique exocrine et endocrine est fréquente au cours de la PAI mais serait peu marquée [156]. Ainsi, une altération de la fonction exocrine et de la fonction endocrine a été décrite dans 83% et 67% des cas dans l'étude de Nishino et al. [157] respectivement et dans 88% et 42% des cas dans de celle de Kamisawa et al [155] respectivement.

Dans les pancréatites lupiques, la thrombopénie, le taux élevé de la vitesse de sédimentation et l'hypertriglycéridémie sont les seules variables indépendantes associées à une pancréatite clinique ou infraclinique. Ces éléments ne sont pas spécifiques, notamment l'hypertriglycéridémie qui, en particulier à des taux élevés, est associée à un risque de PA et les patients lupiques peuvent présenter une hypertriglycéridémie du fait d'une obésité, d'un diabète sucré, d'une hypothyroïdie, de la corticothérapie et d'un éventuel l'éthylisme associé. Les taux de triglycérides au-dessus de 1000 mg/L peuvent provoquer une pancréatite, tandis que seuls des taux supérieurs à 2000 mg/L indiquent une relation causale. Dans l'étude de Medeiros et al. les taux de triglycérides n'ont pas dépassé 600 mg/L. Le taux moyen des triglycérides était de 1369 mg/L. Un seul patient avait un taux supérieur à 2000 mg/L ; il avait par ailleurs un lupus actif, une pancréatite sévère dont l'évolution était fatale [4,119]

Dans notre étude il y avait un syndrome inflammatoire chez les toutes patientes (Vs accélérée, CRP augmentée et une hypergammaglobulinémie). Les enzymes pancréatiques étaient franchement élevées avec des valeurs variant entre 2 et 19 fois la normale. Les enzymes hépatiques étaient légèrement augmentées chez deux patientes. Les compléments sériques C3 et C4 étaient

diminués chez deux patientes. En revanche la glycémie était correcte chez toutes les patientes. Pour les deux cas de lupus, le complément sérique C3 et C4 étaient diminués chez deux patientes et les triglycérides étaient à 1,5 fois la normale.

9.1.2 Sérologie :

9.1.2.1 Immunoglobuline G4 (IgG4) :

Depuis la publication princeps d'Hamano et al. en 2001, l'intérêt des IgG4 dans le diagnostic de PAI n'est plus à démontrer. La sensibilité et la spécificité d'un taux supérieur à 135 mg/dl étaient respectivement de 95 % et 97 % pour différencier une PAI d'une tumeur pancréatique [39]. Dans l'étude de la Mayo clinic, la sensibilité était de 76 % et la spécificité de 93 % pour le diagnostic de PAI comparé à une population témoin et de 90 % comparé à une population de cancers du pancréas. Environ 5 % de la population normale et 10 % des patients ayant un cancer du pancréas ont une élévation des IgG4 supérieure à 140 mg/dl. Cependant, aucun sujet normal et moins de 1 % des cancers du pancréas ont une élévation des IgG4 supérieure à 280 mg/dl, contrairement à 53 % des patients avec PAI. Au seuil de deux fois la limite supérieure de la normale, la spécificité des IgG4 sériques est de 99 % et est hautement prédictive du diagnostic de PAI. Il convient d'être extrêmement prudent, notamment dans le cas de forme pseudotumorale avec ictère secondaire à une compression de la voie biliaire principale, car la PAI est une maladie rare, contrairement au cancer du pancréas [158].

Dans notre étude l'électrophorèse des protéines objectivait une hypergammaglobuline chez toutes les patientes et aucune patiente n'a bénéficié du dosage des IgG4.

9.1.2.2 Anticorps spécifique du pancréas :

Récemment, Frulloni et al. ont décrit l'intérêt d'un nouveau peptide dans le diagnostic de PAI. Du sérum de patients présentant une PAI ou un cancer du pancréas était étudié et comparé à une banque de données de peptides généraux. Une séquence spécifique peptidique était identifiée avec une haute affinité pour le sérum de PAI. Ce peptide avait de grandes homologues avec des séquences d'acides aminés de la plasminogen-binding protein (PBP) d'*Helicobacter pylori* et d'ubiquitin-protein ligase E3, une enzyme fortement exprimée dans les acini pancréatiques. L'anticorps était trouvé chez 33 patients avec PAI sur 35 (94 %). Dans cette série occidentale italienne, un taux élevé d'IgG4 était trouvé chez 54% des patients signant une probable population mixte (PAI types 1 et 2). La sensibilité du marqueur était de 100 % pour les PAI-IgG4 négatives. Cela suggère une très forte sensibilité de ce marqueur pour les deux formes types 1 et 2. Cependant, 5 % des patients avec cancer du pancréas avaient une élévation du marqueur. Ces données doivent être validées par d'autres études et l'anticorps n'est pas encore disponible en routine. Cela souligne l'hypothèse physiopathologique d'un mimétisme moléculaire d'origine bactérienne à l'origine du développement de la PAI [103].

Les études portant sur les marqueurs comme les anticorps anti-PRSS1, PRSS2 et SPINK1 n'ont pas encore prouvé leur intérêt au cours de la PAI.

9.1.2.3 Anticorps non spécifiques du pancréas :

Les anticorps anti lactoferrine et antianhydrase carbonique de type 2 ont été étudiés dans différentes études. Leur intérêt au cours de la PAI est limité. Leur prévalence est très variable selon l'origine des séries (Asie et Occident) et

semble corrélée aux élévations sériques des IgG4, et donc aux types 1. Les anticorps de type antianhydrase carbonique de type 2 ne sont élevés que dans 10% des cas dans les séries occidentales et ont une sensibilité de 10 % seulement [159].

9.2 Morphologie :

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

La pancréatite chronique auto-immune peut prendre 2 formes en imagerie : une atteinte diffuse ou une forme pseudo-tumorale. La forme pseudotumorale est caractérisée par la présence d'une ou plusieurs masses intrapancréatiques qui peuvent être confondues avec une tumeur maligne (Fig.5 et 6). 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 péripancréatiques 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 (Fig2).

Le parenchyme pancréatique est généralement "délobulé", avec une hypertrophie parfois très importante [160]

9.2.1 ECHOGRAPHIE

Le rôle de l'échographie dans le diagnostic des pancréatites au cours des maladies auto-immunes n'est pas bien établi. Les images échographiques du pancréas ne sont pas spécifiques et pose rarement le diagnostic de la PAI.

L'aspect échographique est le même aussi bien dans les PA et les PAL. Dans la forme diffuse de la PAI, l'échographie montre un aspect hypoéchogène, avec une hypertrophie diffuse comprimant le canal pancréatique principal (Fig7). Dans la forme locale, l'échographie peut montrer une ou plusieurs masses intrapancréatique hypoéchogène souvent au niveau de la tête du pancréas, une dilatation des voies biliaires commune, la dilatation en amont du canal pancréatique principal est moins fréquente [161-163]. Un récent rapport décrit un épaississement de la paroi du cholédoque chez 37 patients ayant une PAI, faisant de l'échographie un outil utile et non invasif pour la détection de lésions biliaires [164]

Le contraste amélioré échographique (CEUS) évolue comme sensibles outil d'évaluation de la structure de la vascularisation typique de la PAI. En outre, il peut être un bon indicateur de surveillance de l'efficacité de la thérapie aux stéroïdes. [161-164,10]

Dans ce cadre, après l'injection de produits de contraste intraveineux, il y'a un renforcement des lésions pancréatiques focales dans les deux phases précoce et tardive avec un lavage lent.

Le renforcement diminue après le traitement aux stéroïdes ce qui permet de faire le diagnostic différentiel avec le carcinome pancréatique, car il est en rapport avec le degré d'inflammation et inversement proportionnelle à la qualité de la fibrose [10].

Dans notre travail l'échographie a été réalisée chez deux malades, et elle avait montré une dilatation de (VBP) sans lithiase visible chez la première patiente, alors qu'elle était sans anomalie chez la deuxième patiente.

9.2.2 TDM

En scanner, l'image la plus fréquemment décrite en cas de pancréatite auto-immune est le «pancréas saucisse», un agrandissement diffus de toute la glande avec, au CT injecté, un liseré périphérique hypointense (50% des cas), (Fig 8 et 9). Le pancréas infiltré est hypodense, le rehaussement glandulaire est progressif, maximum au temps tardif. L'infiltration de la graisse péripancréatique est minime, voire absente mais il peut exister un liseré hypodense péri pancréatique traduisant l'infiltrat inflammatoire. Dans les deux cas, l'absence de dilatation canalaire, d'atrophie glandulaire, de calcification intra-parenchymateuse, de coulée péri-pancréatique ou de kyste et d'anomalie ganglionnaire ou vasculaire sont autant d'éléments essentiels pour le diagnostic différentiel avec d'autres formes de pancréatite, un adénocarcinome, une métastase ou un lymphome [165,166].

La sensibilité et la spécificité du scanner ont respectivement été évaluées à 86% et 95% [167]. Des anomalies de la voie biliaire principale (irrégularités pariétales, épaissement, sténoses et le rehaussement de la paroi) peuvent rendre compte d'une cholangite associée [168]. Une infiltration hypodense peut être constatée autour des voies biliaires intra hépatiques [5].

La présentation, radiologique n'est pas toujours typique. Des calcifications (au décours de l'évolution), des ganglions péri pancréatiques, des anomalies veineuses et des pseudo-kystes ont été décrits [169,170]. Une publication récente confirme la difficulté du diagnostic en imagerie en montrant une proportion non négligeable de PCAI pseudo-tumorale opérées à tort chez des patients suivis pour foyers de pancréatite chronique suspects de dégénérescence [171].

Chez nos patientes, la TDM abdominale a été réalisée chez toutes les patientes permettant de mettre en évidence une PA stade E de Balthazar chez la deuxième patiente, et une PA stade C de Balthazar chez la première et la troisième patientes.

9. 2.3 IRM ET LA CHOLANGIO-PANCREATOGRAPHIE

L'IRM est un complément très utile au scanner. L'excellente résolution en contraste permet d'étudier avec précision le parenchyme pancréatique infiltré qui apparaît homogène, en hyposignal T1 et hypersignal T2. Les limites avec le pancréas sain sont souvent nettes dans les formes pseudo-tumorales, Le liseré péripancréatique, s'il existe, est en hyposignal sur toutes les séquences. Rarement, on retrouve une pseudo-capsule se rehaussant tardivement après injection, traduisant l'existence d'une « gangue » fibreuse développée autour du pancréas. [172]

La cinétique de rehaussement est identique à celle observée en scanner. L'analyse des séquences dynamiques et les courbes de rehaussement confirment bien le caractère tardif et persistant du rehaussement pancréatique, caractérisant la nature fibro-inflammatoire de l'infiltrat pancréatique.

Les séquences de cholangio-IRM sont caractéristiques lorsqu'elles montrent une sténose irrégulière diffuse ou segmentaire (sur plus d'un tiers de sa longueur) du canal de Wirsung (Fig10). Parfois le canal n'est pas visible. Si l'atteinte est céphalique, la voie biliaire principale intra-pancréatique est anormale par compression inflammatoire locale. La détection d'une cholangite associée est aisée en IRM mais on ne peut déterminer dans ce cas s'il s'agit d'une authentique cholangite sclérosante primitive ou d'une entité à part, non

spécifique et probablement réactionnelle au contexte inflammatoire local [173]. La réalisation d'une cholangio pancréatographie per endoscopique (CPRE) peut seule visualiser de petites atteintes échappant encore à la cholangio-IRM, notamment en cas de doute sur une sténose d'origine tumorale de la portion céphalique du canal [174].

Parmi nos patientes, une seule a bénéficié d'une bili IRM montrant une muqueuse érythémateuse, avec dilatation de la VBP retro pancréatique sans image intracanalair visible et le canal pancréatique était de calibre normal.

9.2.4 TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP)

La tomographie par émission de positons (TEP), éventuellement couplée à une acquisition tomodensitométrique (TEP scan), fait maintenant partie de l'arsenal diagnostic.

La tomographie par émission de positons au 18FGD repose sur l'injection de 18FGD, qui se fixe électivement sur les foyers d'hypermétabolisme.

Une récente étude montre les différences qualitatives et semi quantitatives de fixation du 18-fluorodésoxyglucose entre PACI et adénocarcinome pancréatique, en cas de PAI même pseudo tumorale, il a été démontré que le traceur se fixait sur l'ensemble de la glande pancréatique et non focalement sur la lésion, contrairement au cancer pancréatique (Fig 11). Cependant, la spécificité de cette méthode n'est bonne que s'il existe une fixation extra-pancréatique concomitante du traceur au niveau de sites spécifiques (glandes lacrymales et salivaires, rétropéritoine, voies biliaires...) évoquant une maladie auto-immune associée [167]. Là encore, l'accès à cette modalité d'imagerie reste difficile en routine. Il existe des atteintes satellites, distinctes ou non des

maladies auto-immunes, accessibles au scanner et à l'IRM et que le radiologue doit rechercher si une PCAI est suspectée. Elles sont majoritairement abdominales. Outre les atteintes biliaires, il s'agit de la fibrose rétro péritonéale [113] et d'atteintes rénales, regroupées sous les termes de néphrite tubulo-interstitielle ou de pseudotumeurs inflammatoires, apparaissant comme des zones de faible atténuation bien limitées parfois associées à une rétraction capsulaire. Certains auteurs estiment leur prévalence à près de 35%. Des atteintes hépatiques péri-portales et des pseudotumeurs inflammatoires hépatiques (associées de manière inconstante à une rétraction capsulaire) sont également décrites. Toutes ces lésions régressent sous corticothérapie et les biopsies confirment une atteinte de nature histologique très proche de celle affectant le pancréas [166]. Malgré les faibles effectifs sur lesquels ont porté ces études, il semble intéressant de prendre en compte et rechercher systématiquement ces atteintes extrapancréatiques, leurs présences peuvent suggérer le diagnostic dans les cas difficiles [149,153]. Les lésions extra-abdominales sont principalement représentées par des adénomégalies médiastinales ou hilaires [175].

9.2.5 CHOLANGIO PANCREATOGRAPHIE PER ENDOSCOPIQUE (CPRE)

Le rétrécissement diffus ou segmentaire du canal pancréatique principale avec l'irrégularité de sa paroi sur la CPRE représente un critère diagnostique de la PAI, en association avec une sténose du cholédoque (Fig 12). Dans la forme focale, le canal pancréatique principal peut être dilaté en amont des sténoses, si cette tendance coexiste avec une sténose au niveau du bas cholédoque, il peut ressembler au signe typique du cancer du pancréas. La CPRE peut également

objectiver des rétrécissements irréguliers au niveau de la région hilare hépatique, et moins fréquemment, des sténoses biliaires segmentaires intrahépatiques [176].

Dans la pancréatite lupique, l'imagerie canalaire est plus univoque. Une raréfaction des canaux pancréatiques secondaires est notée. Le canal pancréatique principal est diffusément rétréci, fin, à paroi épaissie. Il peut également être le siège de sténoses étagées mais sans dilatations d'amont. Par ailleurs, le segment intrapancréatique de la voie biliaire principale peut être rétréci. Des sténoses irrégulières du cholédoque et plus rarement une dilatation des voies biliaires intrahépatiques peuvent être observées. Ces images sont classiquement obtenues avec la cholangio pancréatographie rétro- grade par voie endoscopique [4].

La ressemblance de l'aspect de la voie biliaire extrahépatique et du canal de Wirsung dans les PA et PAL soulève l'hypothèse d'inclure certaines formes de pancréatite lupique dans le cadre d'une authentique PA

9.2.6 ECHOENDOSCOPIE :

L'échoendoscopie est supérieure à la TDM, IRM et CPRE pour détecter les petites masses du pancréas, et son rôle dans le diagnostic de la PAI est renforcé par la possibilité d'une biopsie [177,178].

Les caractéristiques de la PAI dans l'écho-endoscopie une hypertrophie diffuse (70 %) ou focale (30 %) de la glande pancréatique qui apparaît hypoéchogène et hétérogène et ou une masse hypoéchogène dans la tête du pancréas (Fig 13 et 14), une autre constatation suggestive de la PAI est la dilatation du cholédoque avec une paroi épaissie [179,180]

L'épaississement de la paroi du conduit biliaire dans la PAI montre des caractéristiques uniques : il est homogène, avec une couche intermédiaire hypoéchogène, une couche externe et interne hyperéchogène avec une épaisseur qui peut atteindre 5mm (Fig 13).

La dilatation du canal pancréatique principal est possible dans la forme focale de la PAI, tandis qu'il est comprimé par le parenchyme hypertrophié dans la forme diffuse [179]

L'atteinte vasculaire du tronc porte et ou la vaine mésentérique supérieure a été signalé et ne devrait pas éliminer le diagnostic de la PAI, car l'infiltration inflammatoire peut atteindre la paroi des vaisseaux [179]. Unique ou multiple noeuds lymphatique péripancréatique ou cœliaque élargie peuvent également être détectés et qui sont le reflet du processus inflammatoire

Les prélèvements par micro-biopsies ou aspiration à l'aiguille fine peuvent être contributifs mais la fiabilité diagnostique est controversée et fonction de la quantité de matériel prélevé, plus importante pour les micro-biopsies [181,182]. Certains auteurs ont proposé des critères pronostiques de rémission spontanée ou de rechute après corticothérapie basés sur l'étude morphologique et histologique de la papille duodénale par écho-endoscopie ou CPRE [182]. Mais le caractère invasif de ces explorations rend leur application systématique difficile en pratique.

Dans notre étude seule la patiente qui présentait une pancréatite auto-immune avait bénéficié d'une échoendoscopie qui avait montré une muqueuse gastrique érythémateuse, avec dilatation de la VBP retro pancréatique sans image intracanalair visible avec hypertrophie diffuse et hétérogène du pancréas et le canal pancréatique apparaît irrégulier et fin.

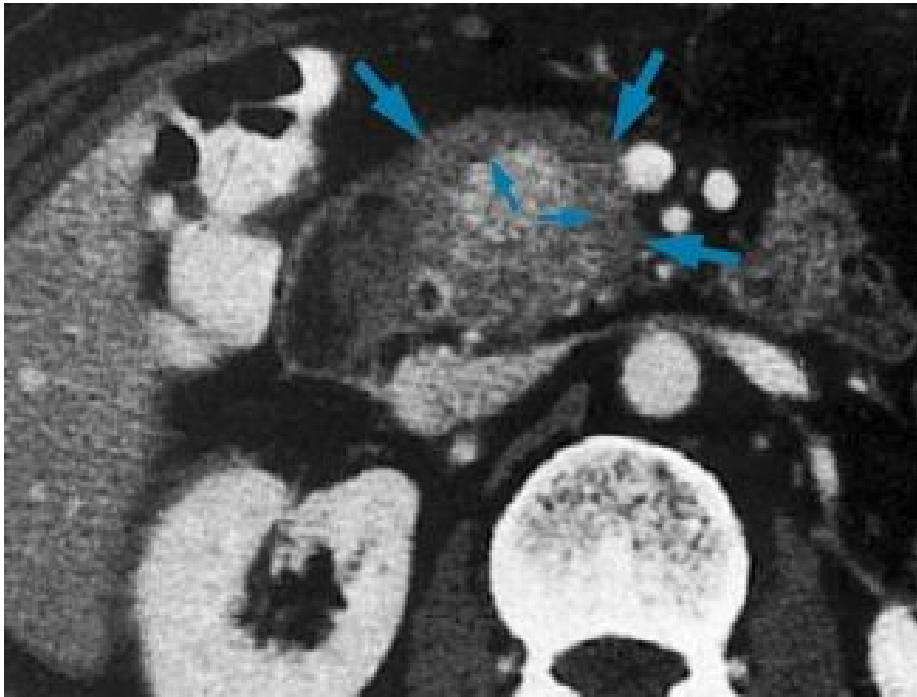


Figure 5 : Tomodensitométrie centrée sur la tête du pancréas qui est hypertrophiée, pseudotumorale, et entourée par un anneau hypodense (flèches) [160]

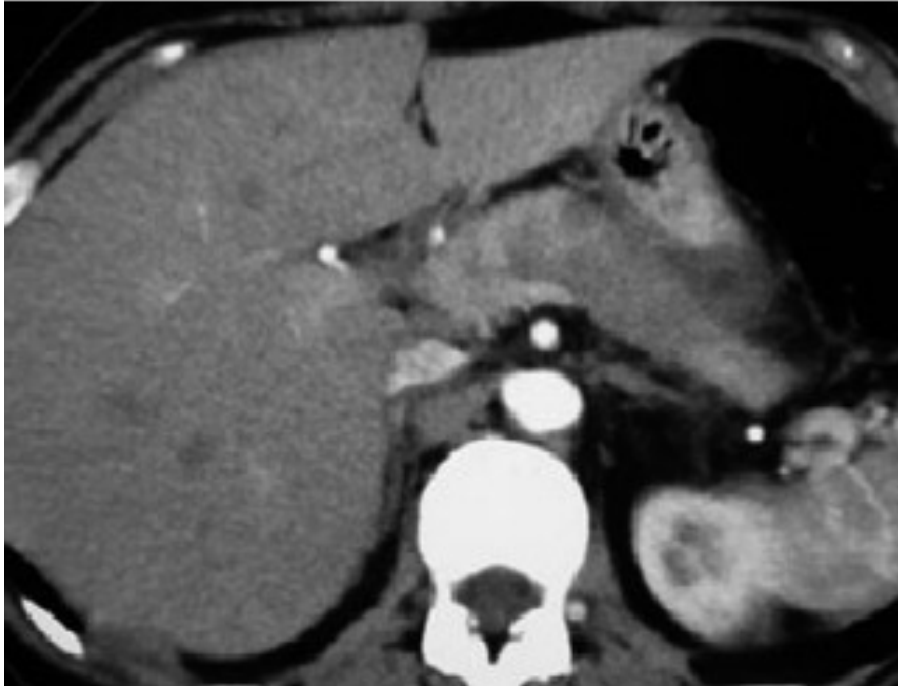


Figure 6 : Tomodensitométrie montrant une hypodensité pseudotumorale du corps et de la queue du pancréas avec un aspect d'envahissement rétrogastrique [160]

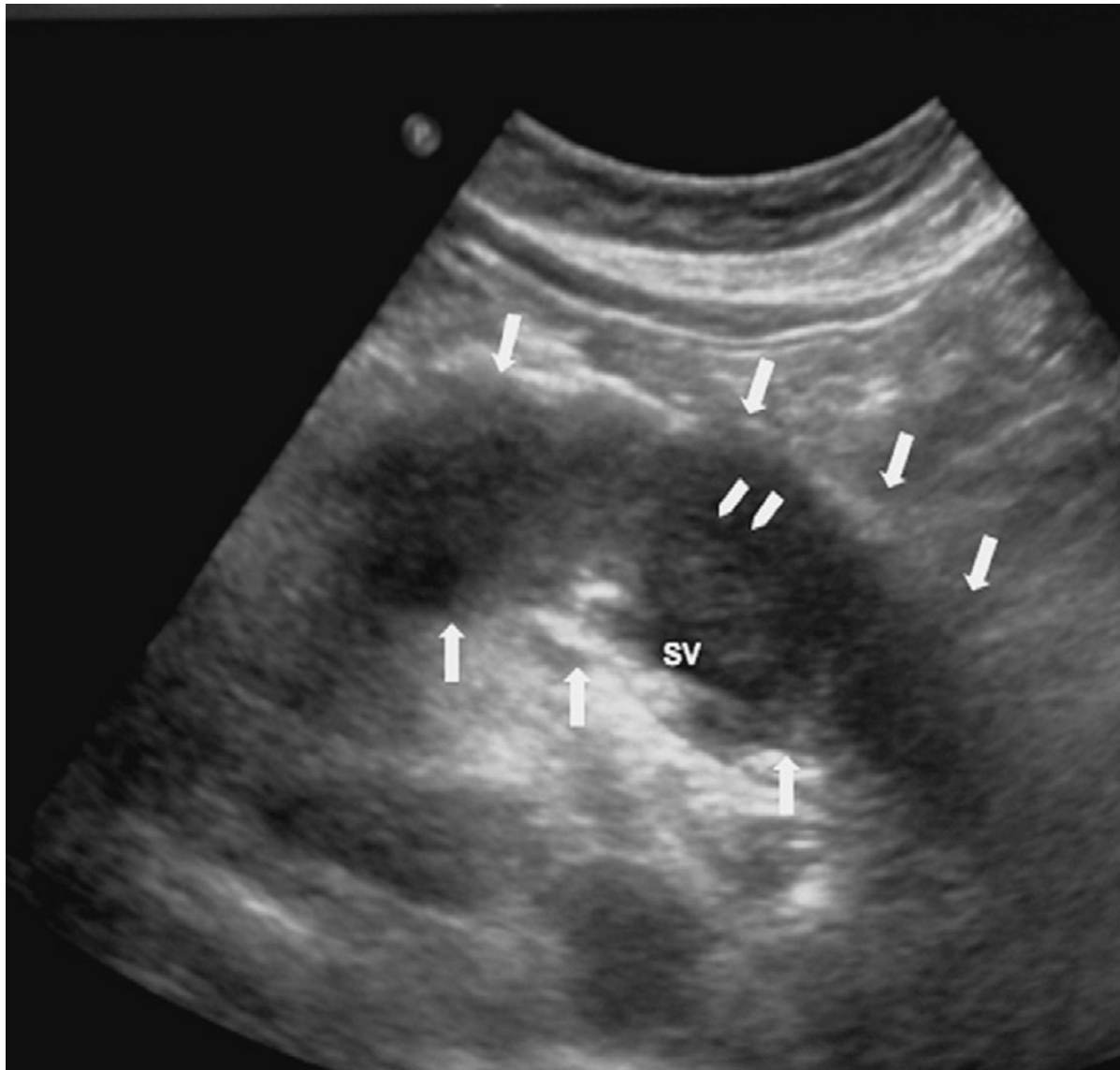


Figure 7: Image échographique la forme diffuse de la PAI objectivant un pancréas hypertrophie et hypoéchogène (flèches), avec un canal pancréatique principal de taille normale (pointes de flèches) [183]

SV: veine splénique

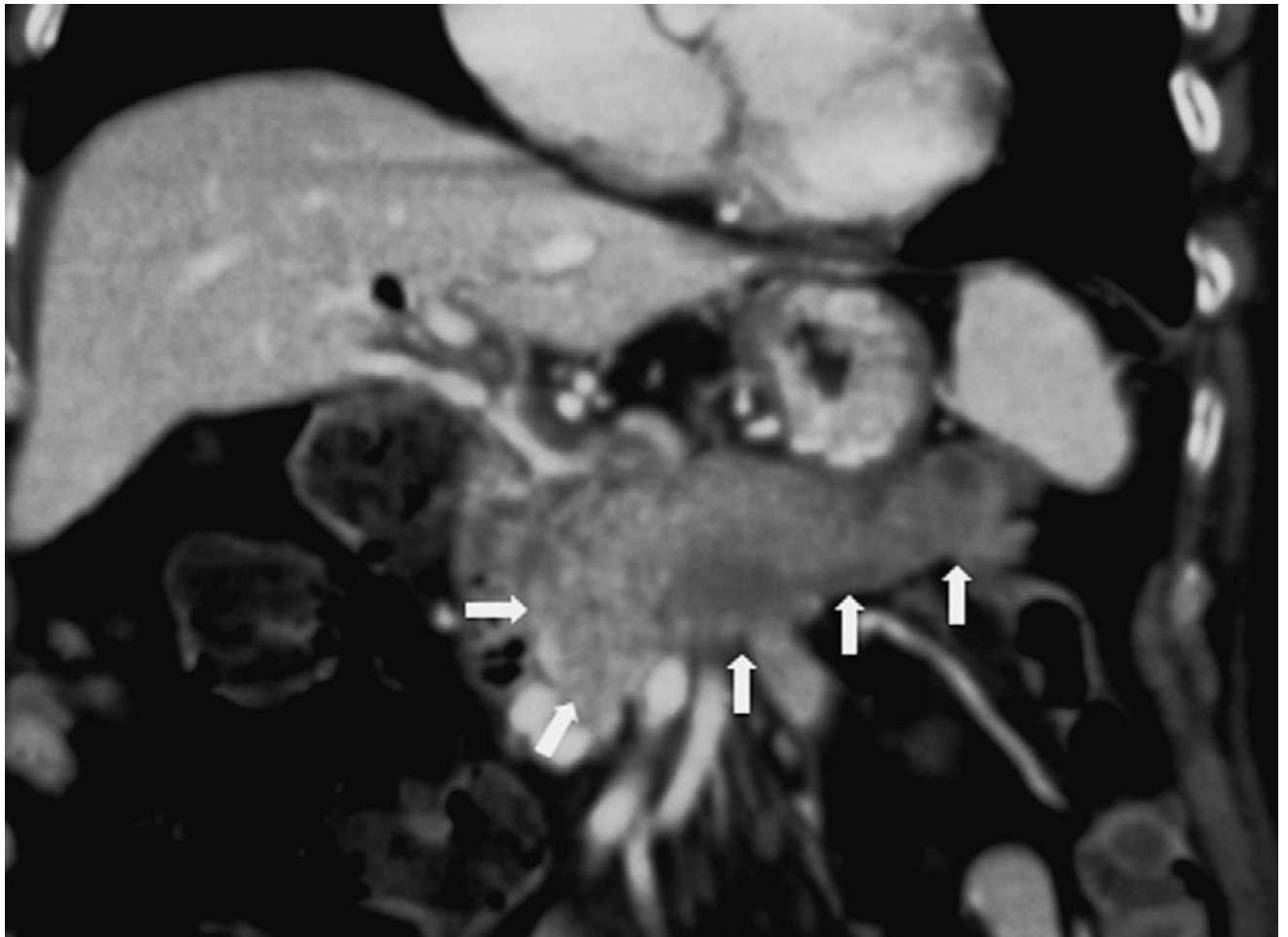


Figure 8 : Tomodensitométrie objectivant une hypertrophie diffuse du pancréas (flèches) (forme diffuse de la PAI) [183]



Figure 9 : Tomodensitométrie montrant un élargissement du corps et de la queue du pancréas (forme focale de PAI) [183]

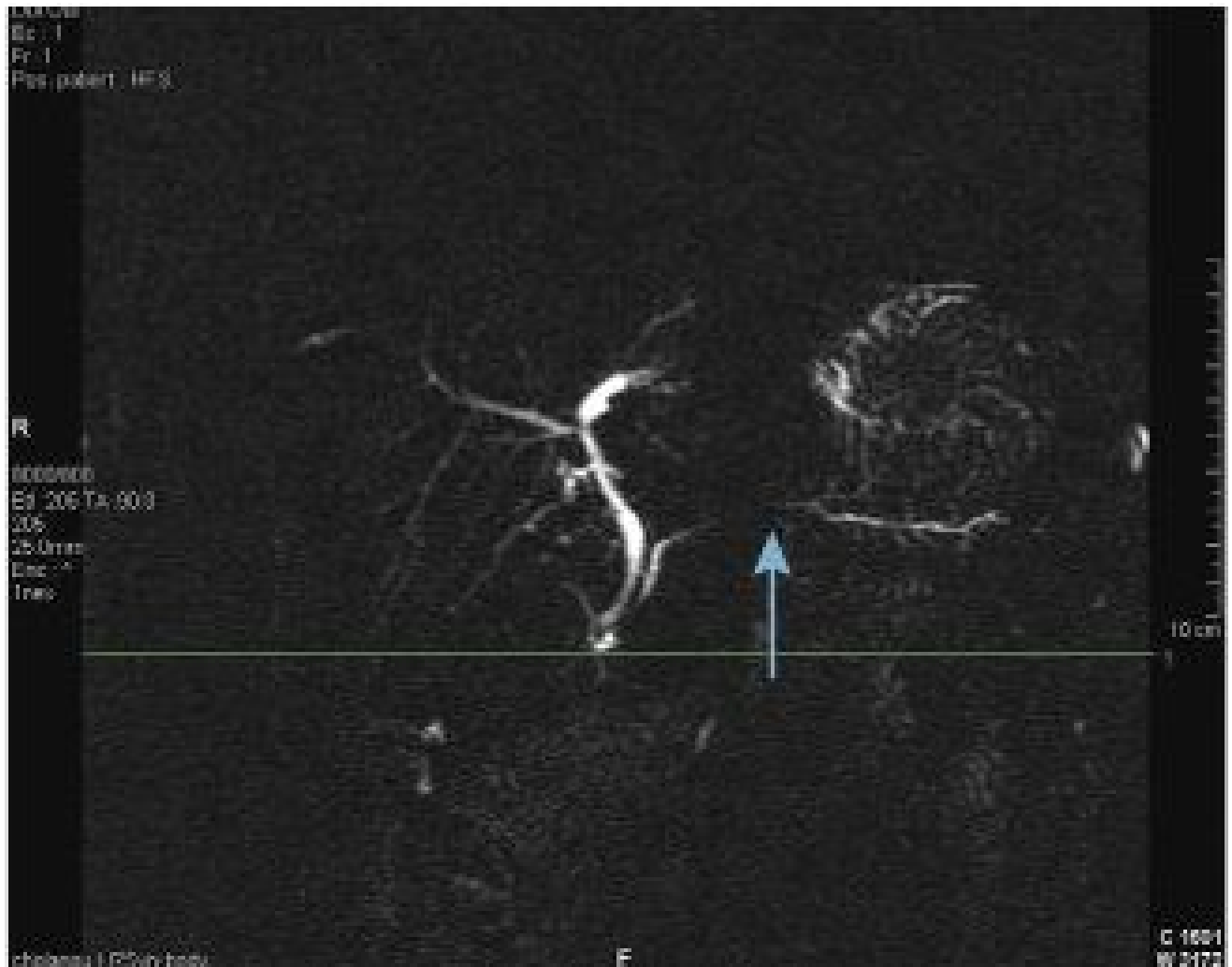


Figure 10 : Cholangiopancreato-IRM avec reconstruction en coupes épaisses

Noter la longue sténose du canal pancréatique principal au niveau du corps du pancréas (flèche) et l'absence de dilatation en amont. [160]

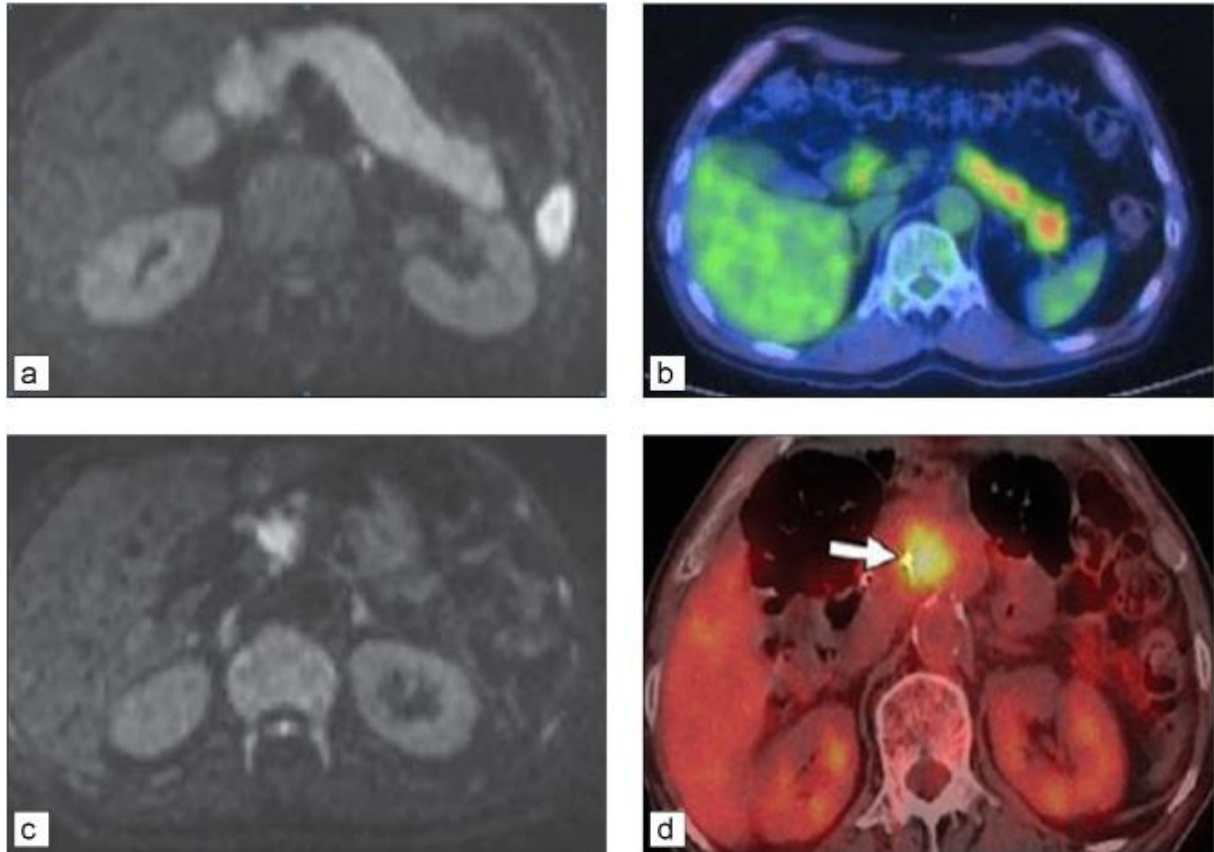


Figure 11 : Pancréatite auto-immune de forme pseudo tumorale. [184]

Hyperintensité diffuse de la glande en imagerie par résonance magnétique (IRM), séquences de diffusion (a) et fixation intense diffuse à la tomographie par émission de positrons au 18FGD (b).

Cancer du pancréas : masse pancréatique céphalique. Hyperintensité localisée en IRM en séquences de diffusion (c), fixation intense localisée à la tomographie par émission de positrons au 18FGD (d)



Figure 12 : Cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique montrant un canal pancréatique principal très irrégulier avec de nombreuses sténoses, sans dilatation ni calcification [160]

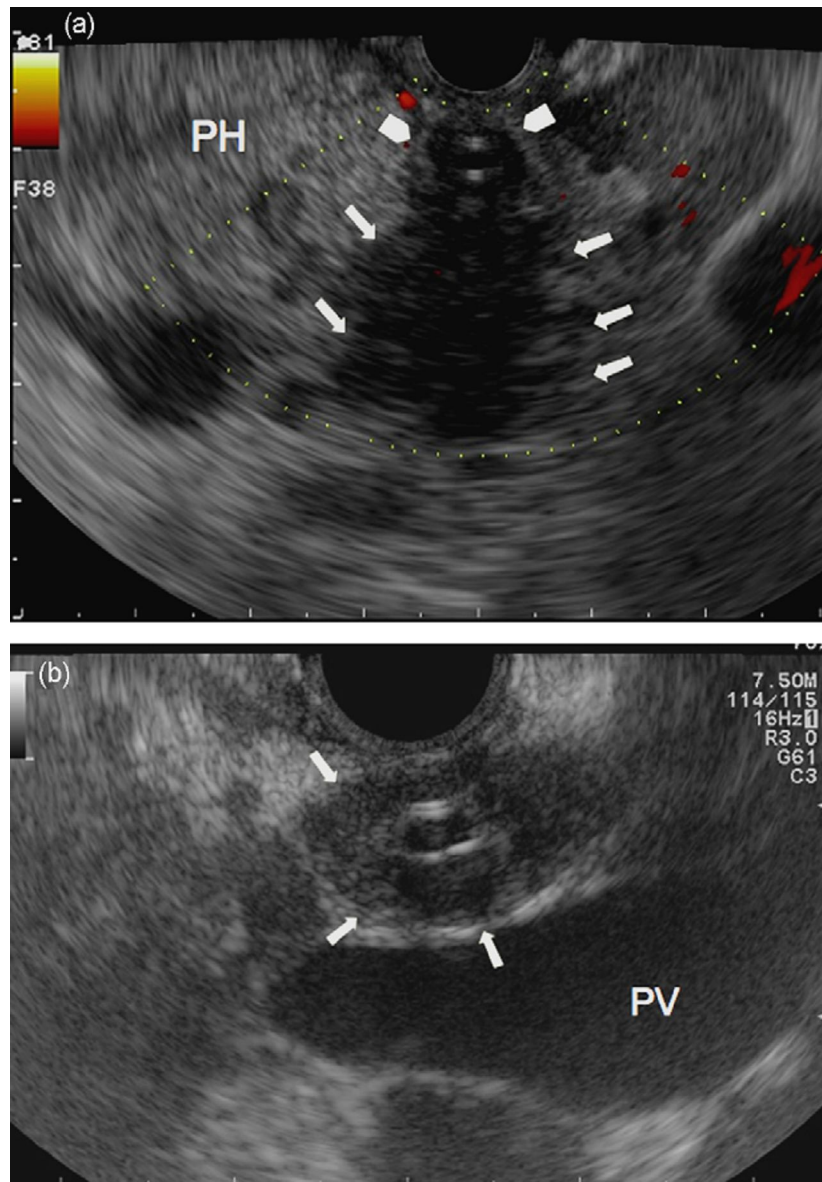


Figure 13: Échoendoscopie [183]

- a- montre une lésion focale arrondie hypoéchogène (flèches) dans la tête du pancréas, avec épaissement diffus du cholédoque (pointes de flèches), épaissement de la paroi du canal biliaire
- b- aspect ‘ sandwich’ avec une couche intermédiaire hypoéchogène et une couche externe et interne hyperéchogène
- c- PV: veine porte

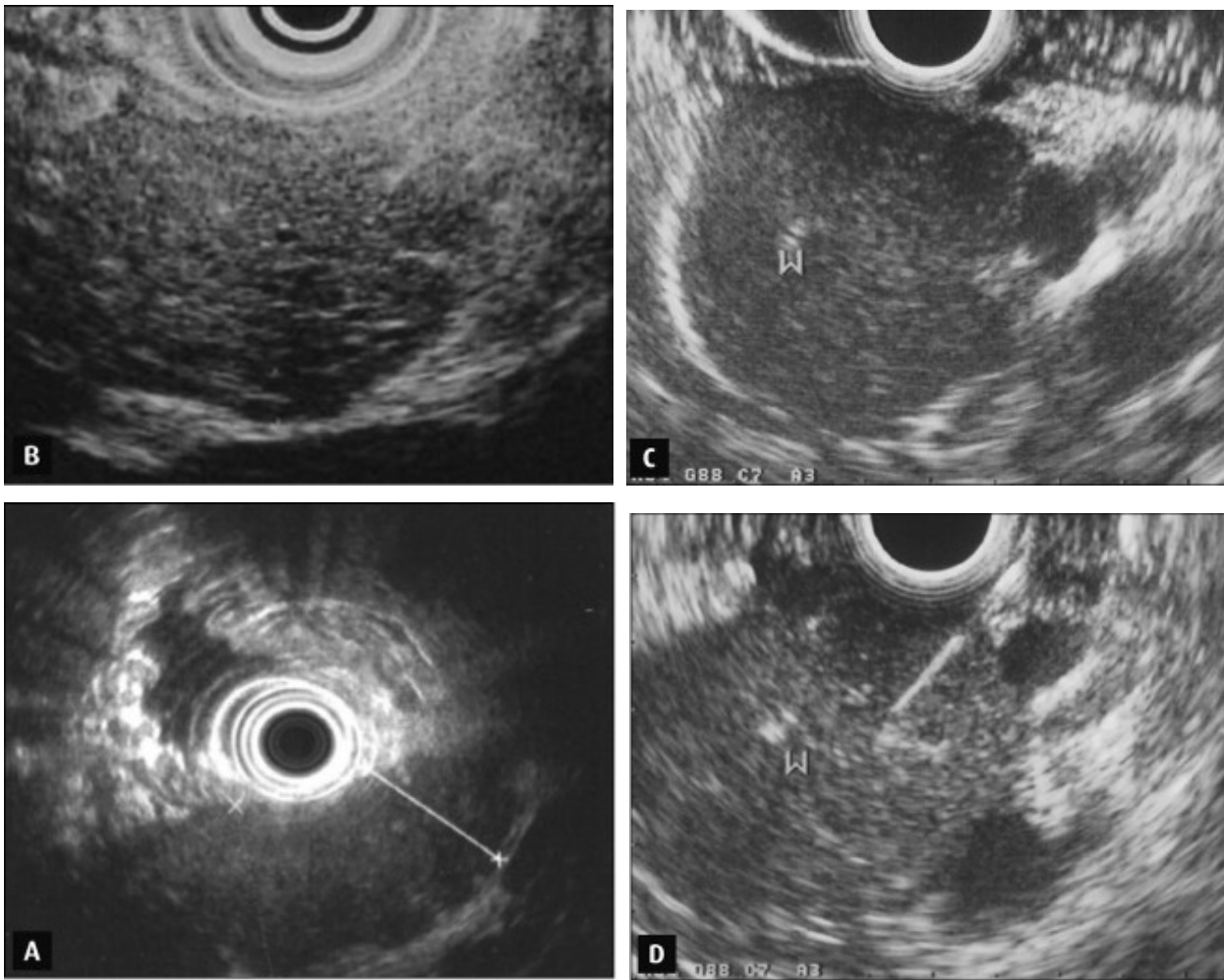


Figure 14 : Echo-endoscopie [160]

A : aspect hypoéchogène diffus de l'ensemble du corps et de la queue du pancréas ici vue en transgastrique

B et C: aspect pseudotumoral ;

D : biopsie à l'aiguille (flèche) de la masse inflammatoire.

9.3 Anatomie pathologique:

Une analyse anatomopathologique est rarement disponible. Néanmoins, il n'est pas rare que la preuve de la maladie soit apportée a posteriori après une résection inappropriée dans une forme pseudotumorale. Les lésions consistent en une fibrose et un infiltrat lympho-plasmocytaire péri-canalaire [38, 163, 185, 186]. Ceci a particulièrement été bien décrit dans la série belge reposant sur des pièces opératoires [149]. L'infiltrat lymphocytaire est composé en majorité de lymphocytes T CD4 + HLA-DR + [149, 118, 105]. (Fig 15)

La découverte d'un infiltrat lymphocytaire sur une biopsie sous scanographie ou sous échoendoscopie faite pour une tumeur pancréatique doit faire remettre en question le diagnostic de cancer et faire évoquer celui de PAI surtout si le contexte clinique, d'imagerie et sérologique n'est pas celui d'un adénocarcinome.

Dans la pancréatite lupique, l'histologie est rarement disponible. Dans une série de 16 cas publiée par Breuer et al., six histologies sont obtenues lors d'une l'intervention chirurgicale et dix à l'autopsie. Une inflammation ou une nécrose a été objectivée dans les 16 cas. L'atteinte vasculaire était rare : trois patients ont présenté une thrombose, une prolifération intimale dans un cas et une vascularite dans un cas [4].

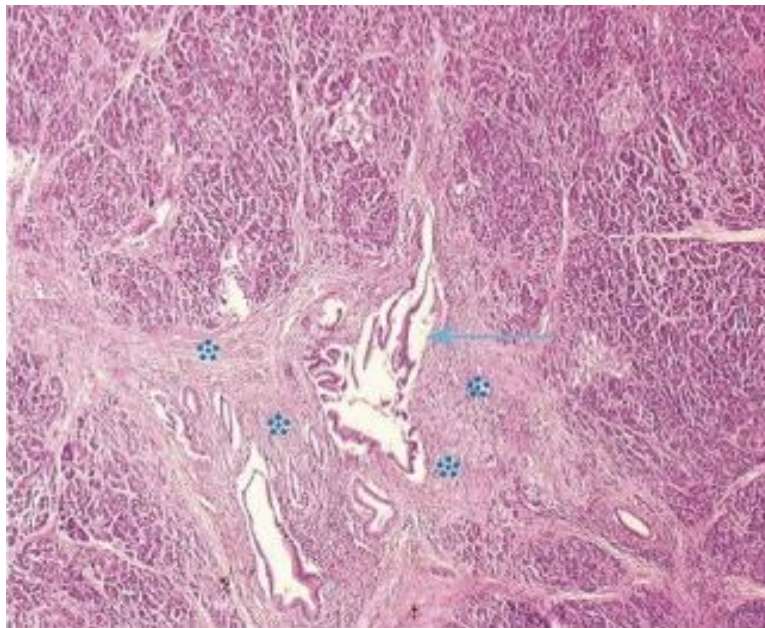


Figure 15 [160] : Infiltration autour du canal pancréatique par une fibrose plus ou moins inflammatoire (astérisques) Noter l'épithélium canalaire décollé (flèche).

9.3.1 Types de PAI :

On distingue :

- la PAI de type 1 ou pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire (LPSP) :

Présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire péricanalaire dense, d'une fibrose pancréatique (qui peut être étendue et mutilante), des veinulites oblitérantes, d'un infiltrat positif pour les IgG4 en immunohistochimie dans un contexte d'élévation sérique des IgG4 dans plus de 75 % des cas [45, 187] (Fig.16);

- la PAI de type 2 ou pancréatite avec lésions granulocytaires épithéliales (GEL) : présence d'un infiltrat très abondant de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de plasmocytes, associé à une destruction épithéliale, une oblitération canalaire et de possibles microabcès. Cet infiltrat ne fixe pas les anticorps anti-IgG4 en immunohistochimie. La lésion caractéristique de la PAI de type 2 dont la présence permet d'affirmer le diagnostic est la GEL [45, 188] (Fig. 17).

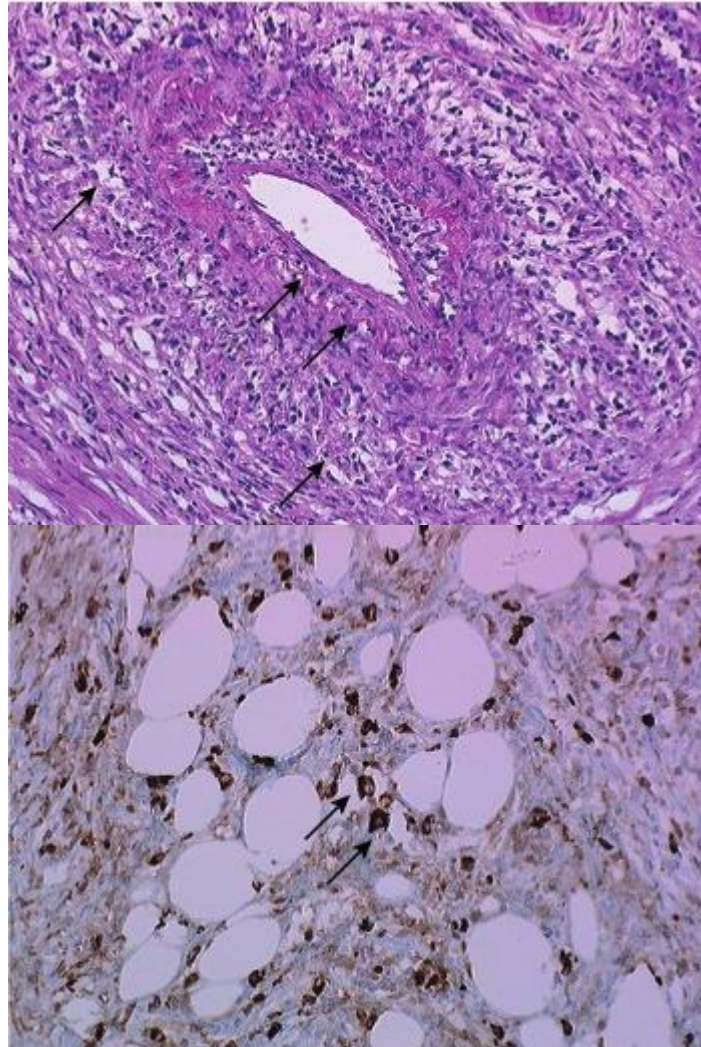


Figure 16 : Coupe histologique de pancréatite auto-immune de type 1. [184]

A. Présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire (flèches) abondant.

B. Marquage positif immunohistochimique aux immunoglobulines G4 (IgG4) (flèches).

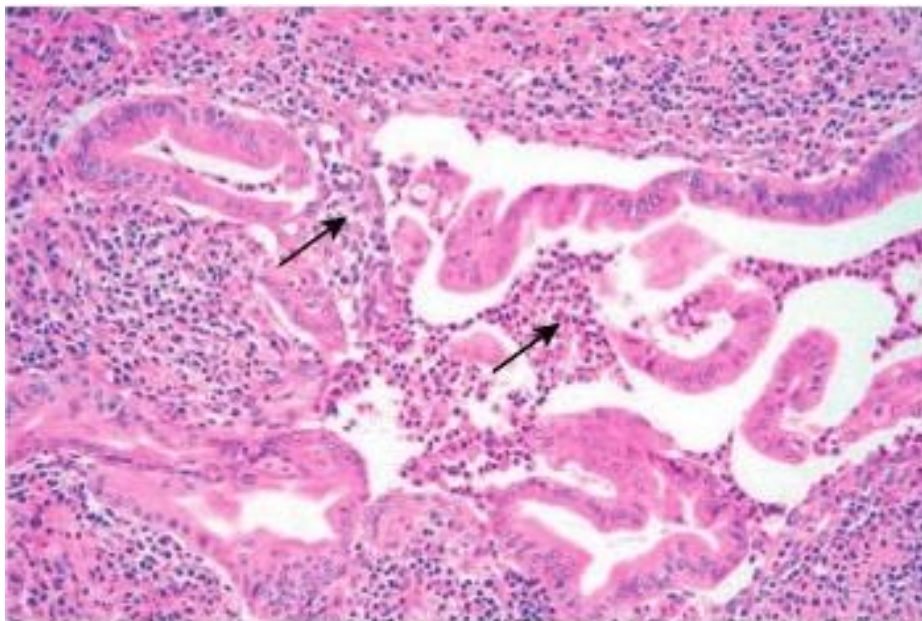


Figure 17 : Coupe histologique de pancréatite auto-immune de type 2.Présence de lésions granulocytaires épithéliales (flèches). [184]

9.3.2 Les outils permettant de réaliser le diagnostic histologique de PAI :

Quand l'analyse histologique montre une LPSP ou des GEL, le diagnostic de PAI est certain. Cependant, la rentabilité et la faisabilité des prélèvements de tissu pancréatique au cours des échoendoscopies (endoscopic ultra-sonography – EUS) par ponction-aspiration ou biopsies sont encore un sujet très débattu. Les lésions histologiques de pancréatites ont le plus souvent une distribution hétérogène et la probabilité de trouver des lésions spécifiques de GEL ou d'infiltrat lymphoplasmocytaire sur une biopsie de petite taille est faible. Klöppel et al. ont étudié l'intérêt des biopsies chez 44 patients par voie percutanée ou per endoscopique et ont proposé un score comprenant six items histologiques. Le diagnostic de PAI était porté chez 76 % des patients et chez 86 % quand des GEL étaient trouvés [110]. Cependant, la possibilité d'effectuer de telles biopsies n'est pas encore une pratique accessible dans tous les centres de gastroentérologie [189]. Les analyses cytologiques (endoscopic ultra-sonography et fine needle aspiration – EUS-FNA) après ponction-aspiration ne permettent pas de porter le diagnostic de PAI avec une bonne rentabilité. Mizuno et al. rapportent un taux de succès de 37 % seulement (contre 100 % pour les biopsies) [190]. La cytologie ne permet pas de diagnostiquer des lésions de fibrose, de veinulite oblitérante, etc. La probabilité d'obtenir un infiltrat lymphoplasmocytaire est faible. Lévy et al. ont rapporté l'intérêt des biopsies pancréatiques avec une aiguille TruCut® chez cinq patients porteurs de PAI de type 2. Le diagnostic était certain chez quatre patients et possible chez un patient. En comparaison, la ponction biopsie utilisant des aiguilles classiques était négative dans tous les cas [190]. Moon et al. ont étudié l'intérêt des biopsies

de la papille principale pour porter le diagnostic de PAI. La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 53 % et de 100 % [191]. L'infiltration lymphoplasmocytaire par contiguïté est inconstante et cette technique est peu rentable [192].

10 -CRITERES DIAGNOSTIQUE :

Devant une suspicion de PAI, le praticien est souvent confronté à des problèmes de certitude diagnostique. Eliminer certains diagnostics différentiels sans avoir recours à la résection pancréatique, en particulier un cancer du pancréas est parfois très difficile. Tableau3 résume les principales caractéristiques cliniques, biochimiques, sérologiques, radiologiques et histologiques de la PAI. Fait important, ces critères ne sont pas tous retrouvés chez un même malade. La présence d'une infiltration lymphoplasmocytaire fibrosante constitue souvent le gold standard pour le diagnostic de PAI [2]. Cependant, ce type de lésion n'est pas pathognomonique de la PAI étant donné qu'il peut aussi être observé au cours de la pancréatite chronique alcoolique. Par ailleurs, en dehors d'une laparotomie, la biopsie pancréatique peut ne pas être contributive soit en raison d'une altération de l'architecture pancréatique soit du fait du risque d'erreur d'échantillonnage.

Tableau 3 : Les critères diagnostiques asiatiques de la pancréatite auto immune [42]

CRITERE I : Imagerie (les critères 1 et 2 sont nécessaires au diagnostic de PAI) 1. Imagerie du parenchyme pancréatique : présence d'une augmentation diffuse, segmentaire ou focale du pancréas avec parfois une masse et ou / un anneau hypodense 2. Imagerie des canaux bilio-pancréatiques : présence d'un rétrécissement diffus, segmentaire ou focal sur les canaux bilio-pancréatique, avec souvent une sténose biliaire
CRITERE II : Sérologie (un seul critère 1 et/ou 2 est nécessaire au diagnostic de la PAI) 1. Des niveaux élevés d'IgG dans le sérum ou IgG4 2. Détection d'autoanticorps
CRITERE III : Histologie Présence d'une infiltration lymphoplasmocytaire et d'une fibrose avec une infiltration abondante par des cellules IgG4
CITERE FACULTATIF: Réponse à la corticothérapie
Le diagnostic de PAI est retenu si le critère I et l'un des critères II ou III sont présents ainsi qu'en présence d'une pancréatite lymphoplasmocytaire et sclérosante sur une pièce de résection pancréatique. Un test thérapeutique pourrait être prudemment conduit chez les patients présentant uniquement le critère I et chez qui l'ensemble des explorations pour chercher un cancer du pancréas étaient revenues négatives

Pour aider les cliniciens dans leur pratique courante, des scores diagnostiques de la PAI ont été développés. La société japonaise du pancréas a présenté en 2002 des critères diagnostiques pour la PAI [193], modifiés en 2006 [194]. Tout récemment, les premiers critères asiatiques pour le diagnostic de PAI ont été établis (Tableau3) [42]. Les critères japonais modifiés étaient basés sur la présence de signes radiologiques, associés à des signes histologiques ou de laboratoire. Ainsi, les critères radiologiques étaient exigés mais pas les critères histologiques.

Par ailleurs, ces critères ne tenaient pas compte de la présence de cellules positives à l'IgG4. De même, l'atteinte extra pancréatique ainsi que la bonne réponse aux corticoïdes n'ont pas été incluse dans ces critères. En fait, ces critères avaient été développés dans le but principal de distinguer entre une PAI et un cancer du pancréas devant une imagerie évocatrice. Cependant un patient est reconnu atteint d'une pancréatite auto-immune s'il fait partie de l'un de ces trois groupes [44] (Tableau4).

Tableau 4 : Les trois groupes diagnostic de la PAI définis par la Mayo clinic [44]

Groupe A : correspond à la présence d'au moins un des critères histologiques suivant (sur pièce opératoire ou biopsie pancréatique) : pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire et/ou fixation de l'infiltrat lymphoplasmocytaire en immuno- histochimie pour les IgG4 (supérieure à dix cellules/champ à fort grossissement) ;

Groupe B : correspond à une élévation des IgG4 sériques, une augmentation de taille de la glande pancréatique avec défaut de prise de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) et des irrégularités diffuses du canal de Wirsung

Groupe C : correspond à une pancréatite non expliquée (après bilan exhaustif à la recherche des causes de pancréatites), une élévation des IgG4 sériques (ou étude immunohistochimique positive aux IgG4 sur un organe extrapancréatique pathologique) et une diminution (ou disparition) des symptômes clinico-radiologiques après corticothérapie

Les critères asiatiques ont intégré certains de ces éléments mais pas l'atteinte d'autres organes ni la réponse aux corticoïdes. De plus, les lésions radiologiques sont toujours exigées, à moins d'un diagnostic positif de PAI porté sur une pièce de résection pancréatique. Des critères américains pour le diagnostic de la PAI, appelés critères 'HISORT' de la Mayo Clinic ont aussi été développés [44] (Tableau 5). Ces critères tiennent compte des caractéristiques histologiques, morphologiques et sérologiques de la PAI, ainsi que de sa réponse aux corticoïdes et de l'atteinte éventuelle d'autres organes [44]. Avec ces critères, la PAI pourra être diagnostiquée dans ses différentes présentations

cliniques [195]. Ainsi, quand les images morphologiques sont caractéristiques et que l'on dispose d'une confirmation sérologique, le diagnostic de pancréatite PAI est relativement aisé. Encore faut-il que les radiologues soient suffisamment familiarisés avec ces images pour pouvoir les reconnaître.

Quand les images radiologiques font défaut, une biopsie pancréatique sera d'un grand apport diagnostic. Le gold standard pour le diagnostic est la présence d'une infiltration lymphoplasmocytaire sclérosante avec présence de cellules qui expriment l'IgG4 en immunohistochimie [2,195]

Tableau 5 : Critères ‘HISORt’ de la Mayo Clinic pour le diagnostic de la pancréatite auto immune. [44]

HISTOLOGIE : (Au moins un de ces deux critères) 1- présente d’une infiltration lymphoplasmocytaire péri-canalaire avec fibrose storiforme et une veinulite oblitérante 2-présence d’au moins 10 cellules IgG4 positives par champs fort grossissement à l’immunohistochimie de l’infiltrat lymphoplasmocytaire
IMAGERIE PANCREATIQUE 1-typique: hypertrophie diffuse avec rehaussement tardif, sténose diffuse et irrégulière du canal pancréatique principal (CPRE ou Wirsung-IRM) 2-Autres: masse pancréatique focale, sténose focale du canal pancréatique ; atrophie pancréatique ; calcification pancréatique ; ou une pancréatite
SEROLOGIE Elévation du taux d'IgG4 sérique (N= 8-140mg/l)
AUTRES ATTEINTES ORGANES : sténoses biliaires hilaires et intrahépatiques, sténose isolée du bas de la voie biliaire, anomalies des glandes salivaires, des parotides et des glandes lacrymales, des adénopathies médiastinales, fibrose rétropéritonéale
REPONSE A LA CORTICOTHERAPIE : Guérison / Amélioration / les manifestations extra pancréatique
Le diagnostic est établi lorsque l'un des critères histologique, les critères d'imagerie typique, sérologique et la réponse aux stéroïdes sont présents

11-ETIOPATHOGENIE :

11.1 Pathogénie de la PAI :

Bien que le concept de pancréatite d'origine auto-immune ait été adopté à l'échelle universelle, les mécanismes pathogéniques précis sont loin d'être élucidés. Néanmoins, une susceptibilité génétique a été suggérée, des antigènes cibles ont été avancés et des anomalies de l'immunité aussi bien humorale que cellulaire ont été rapportées.

11.1.1 Susceptibilité génétique :

Deux régions de susceptibilité génétique à la PAI avaient été isolées au niveau des gènes codant pour le système HLA. Il s'agit de l'haplotype DRB1*0405-DBQB1*0401 du système HLA de classe II et l'haplotype ABCF1 proximal à la région télomérique C3-2-11 de l'HLA-E de classe I [196]. D'autres polymorphismes déjà connus impliqués dans plusieurs maladies auto immunes, étaient aussi associés à la PAI. Il s'agit d'un polymorphisme du gène 'Fc receptor-like' (FCRLs) [70] ainsi que de celui de l'antigène associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) [76,69]. Ces connaissances sont très récentes. La détermination du rôle exact de ces gènes dans la survenue de la maladie pourrait aider à mieux cerner la pathogénie de la PAI.

11.1.2 Immunité humorale et antigènes cibles :

Il a été démontré que les patients ayant une PAI présentaient souvent un taux sérique élevé en IgG4, un sous type d'IgG [39, 6]. De même, une importante infiltration par des cellules sanguines IgG4 positives a été retrouvée dans le pancréas ainsi que dans différents organes de patients ayant une PAI [197-200, 129,158].

Ces résultats avaient suggéré un rôle important des IgG4 dans la pathogénie de la PAI. En fait, cette hypothèse est actuellement discutée. L'IgG4 ne serait pas pathognomonique de la PAI. En effet, une étude récente a montré la présence d'un taux élevé d'IgG4 chez 5 à 10% de sujets indemnes de PAI ainsi que chez des patients atteints par un cancer du pancréas. Chez 20% de ces derniers, une infiltration pancréatique par des cellules exprimant l'IgG4 a même été démontrée [87].

L'antigène cible au cours de la PAI reste inconnu. Plusieurs ont été évoqués, en particulier l'antigène HLA-DR exprimé par les ductules et les cellules acineuses pancréatiques [76]. De même, l'implication de la lactoferrine et de l'anhydrase carbonique (AC) II, présentes sur de nombreuses cellules d'organes à fonction exocrine, a été suspectée d'autant plus que leurs anticorps respectifs étaient fréquemment détectés au cours de la PAI [68]. Les antigènes de la bactérie *Helicobacter pylori*, pourraient aussi être impliqués, par un mécanisme de mimétisme moléculaire [201].

11.1.3 Immunité cellulaire et cellules effectrices :

Le rôle exact des cellules effectrices n'est pas clair. Des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ activés et portant l'HLA-DR ont été retrouvés dans le sang périphérique ainsi que dans le pancréas des patients ayant une PAI [68]. Une réponse Th1 serait prédominante au cours de la PAI à la manière de la cholangite sclérosante primitive ou le syndrome de Gougerot- Sjögren [39]. L'implication des cellules lymphocytaires T régulatrices a récemment été suggérée [195] d'autant plus qu'un polymorphisme de l'antigène associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) a été mis en évidence au cours de la PAI [76,39].

11.1.4 Modèle étiopathogénique :

Récemment, Okazaki et al. [45] ont intégré l'ensemble de ces données et proposé un modèle pathogénique biphasique de la PAI, avec une phase précoce d'induction, suivie par une phase chronique de progression. Durant la phase précoce, la réponse initiale aux auto-antigènes et aux molécules mimétiques (*Helicobacter pylori*) seraient induites par la diminution des cellules T régulatrices naïves (Tregs) et la libération de cytokines pro inflammatoires par les lymphocytes T helper (Th) 1 (interféron gamma, interleukine (IL)-1-béta, IL-2 and le tumor necrosis factor ou TNF alpha). Durant la phase chronique, la progression serait favorisée par l'augmentation de la réponse immune assurée par les cellules Tregs mémoires et celles de type Th2. Selon ces mêmes auteurs, la voie classique du complément pourrait, par ailleurs, être activée par les complexes immuns IgG1 [45].

11.2 Pathogénie de la pancréatite lupique :

La pathogénie de la pancréatite lupique est multifactorielle. Il est extrêmement difficile de faire la part de ce qui revient à la vascularite, aux phénomènes thrombotiques dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides et aux complications iatrogènes ou inter- courantes [4].

12-EVOLUTION-COMPLICATION ET PRONOSTIC :

La pancréatite auto-immune est une affection rare, dont l'évolution est marquée non seulement par la survenue des complications habituelles des pancréatites chronique, comme le diabète, mais aussi par les conséquences de complications spécifiques, comme l'extension des lésions inflammatoires aux voies biliaires extra-ou intra hépatiques [202]. Parmi ces complications on peut citer [203] :

Des poussées de pancréatite aiguë : sont d'origine variable: éthyliste, obstruction canalaire biliaire ou pancréatique... Ces poussées aiguës peuvent évoluer vers la formation de pseudokystes nécrotiques. Des scores ont été établis pour aider à évaluer le degré de gravité de la poussée : score de Balthazar au scanner à la 48ème heure (Tableau 6).

Dilatation des voies biliaires : est secondaire à la compression du cholédoque intrapancréatique. Celle-ci peut être due directement au processus de fibrose pancréatique réalisant une sténose annulaire ou effilée.

L'hypertension portale peut être secondaire à un kyste ou à la fibrose pancréatique elle-même, tronculaire ou segmentaire touchant l'axe splénique, complète ou non

Complications spléniques : une splénomégalie est possible, la nécrose ou la rupture de rate sont des complications exceptionnelles

Les épanchements des séreuses : les pleurésies et l'ascite sont les épanchements les plus fréquents.

Insuffisance pancréatique exocrine : elle entraîne une malabsorption portant essentiellement sur les lipides, entraînant une stéatorrhée. Il peut en résulter une malabsorption des vitamines liposolubles, de la vitamine B12 et du zinc

Le pronostic est intimement lié au risque de récurrence. Le risque majeur à long terme est l'installation d'une pancréatite chronique évoluée avec une fibrose extensive. Selon Maire et al., le risque d'une insuffisance pancréatique exocrine et de diabète est respectivement de 34 % et de 39 %. Un traitement par corticoïdes ou immunorégulateurs (azathioprine) ne permettent de prévenir ce risque d'insuffisance exocrine et endocrine. Un diabète au cours d'une PAI peut être secondaire à la pancréatopathie ou préalable à l'atteinte pancréatique (type 1 du sujet jeune avec anticorps anti-îlots de Langerhans ou de type 2). Dans la première hypothèse, le diabète serait lié à la destruction des îlots de Langerhans par l'infiltration macrophagique et des lymphocytes T CD4 et CD8. Ce phénomène est amplifié par des cytokines pro-inflammatoires libérées par les lymphocytes. Il peut être réversible et une amélioration du diabète peut être notée paradoxalement après un traitement par corticoïdes. Cependant, cette amélioration est transitoire et un diabète s'installe définitivement à cause de la fibrose souvent étendue du pancréas [184].

La relation de la PAI avec le cancer du pancréas reste une question posée [204]. Un seul cas d'association entre un cancer du pancréas et une pancréatite auto-immune a été publié jusque-là. De même, il n'existe actuellement pas de données sur la mortalité liée à la PAI et il demeure inconnu si l'espérance de vie des patients est affectée par leur maladie.

L'évolution des pancréatites au cours du LES est rarement fatale. Les complications, sont les mêmes que pour les autres pancréatites à savoir les pseudokystes, les calcifications du pancréas, la nécrose du pancréas, et l'insuffisance pancréatique exocrine.

Peu d'études ont rapporté des complications spécifiques à la pancréatite lupique. Dans l'étude de Dhir et al. [205] une patiente est décédée, un an après la pancréatite lupique, d'un diabète sucré non contrôlé, sans doute lié à l'atrophie pancréatique. Hoorn et al. [206] ont rapporté un cas de pseudo-anévrisme de l'artère gastro- duodénale secondaire à une pancréatite lupique.

Le pronostic des pancréatites lupiques est parfois sombre avec possibilité de formes nécrotico-hémorragiques et un taux de mortalité qui peut atteindre les 24 % [65,207]. Cependant, Medeiros et al. [119] n'ont pas rapporté de complications ou de décès parmi leurs patients. Cela serait dû à l'enquête systématique effectuée au cours de cette étude permettant un diagnostic et un traitement précoces, ce qui affecte positivement le pronostic. De même, le taux de mortalité dans la cohorte de Johns Hopkins était de 3 %, chiffre beaucoup plus faible que ceux rapportés dans la littérature, en raison d'une étroite surveillance, d'un diagnostic et d'un traitement précoces [208].

Dans notre travail l'évolution était favorable chez deux patientes, avec une amélioration clinique et biologique après administration du traitement médical, la troisième patiente est décédée suite à un état de mal épileptique.

Tableau 6 : Score de Balthazar

Critères scannographiques côtés de A à E	Critère Grade
Pancréas normal A	0 point
Elargissement focal ou diffus du pancréas B	1 point
Densification de la graisse péripancréatique C	2 points
Coulée de nécrose péripancréatique unique D	3 points
Coulées multiples ou présence de bulles de gaz au sein d'une coulée E	4 points

13-TRAITEMENT :

En l'absence d'études randomisées contrôlées, la prise en charge thérapeutique de la PAI reste mal codifiée et se base sur les données des séries de PAI déjà publiées.

La corticothérapie systémique constitue le gold standard dans le traitement des PAI même si son protocole n'est pas standardisé [204]. La plupart des praticiens utilisent une dose initiale entre 30 et 40 mg de prednisone par jour. Ces doses induisent toujours une rémission et il n'est pas connu si une dose plus faible pourrait donner les mêmes résultats. La pleine dose est maintenue pendant 4 semaines. A la quatrième semaine, un bilan sérologique et morphologique sera demandé pour vérifier la rémission et auquel cas, une dégression des corticoïdes par pallier de 5 mg/semaine est préconisée jusqu'à leur arrêt total selon certains auteurs. Par contre, selon le consensus japonais récemment publié, une faible dose de 2,5 à 5 mg/j sera maintenue au long cours et pourra être arrêtée au bout d'une période minimale de 6 à 12 mois. [114]

En fait, il est possible d'obtenir une rémission clinique spontanée au cours d'une PAI [195,209]. Cependant, le recours aux corticoïdes est recommandé. Ces derniers semblent majorer les chances d'induire une rémission, raccourcir le délai nécessaire pour l'obtenir et diminuer, par ailleurs, le risque de rechutes voire de récidives ultérieures [195]. En effet, dans leur large série nationale japonaise, Nishimori et al. [124] avaient rapporté un taux de rémission de 98,4% (123/125) chez les patients traités par corticoïdes comparé à un taux de 87,5%(14/16) chez ceux qui n'avaient pas reçu de traitement ($p<0,05$). Par ailleurs, la rémission avait été obtenue dans un délai moyen de 89,7 jours et

149,8 jours dans les deux groupes respectivement ($p < 0,05$). Dans leur série de 11 malades, Chruch et al. [109] avaient trouvé que tous leurs patients avaient été mis en rémission clinique dans les 4 semaines qui suivaient le début de la corticothérapie. Hirano et al. [8] avaient rapporté une évolution décrite comme 'non favorable' dans 70% (16/23) chez les patients non traités contre 32% (6/19) chez ceux ayant reçu une corticothérapie. De leur côté, Ito et al. [114] avaient rapporté dans leur série de 21 patients, un taux de récurrence de 28,6% dans le groupe traité contre 40% dans le groupe non traité.

A côté de la résolution rapide des symptômes, obtenue le plus souvent dans les 2 à 3 semaines qui suivent l'initiation du traitement, une réponse biochimique, sérologique et radiologique est classiquement observée. Ainsi, une normalisation des enzymes hépatiques paraît suivre l'évolution clinique. Une amélioration et normalisation de la fonction exocrine a été rapportée respectivement chez 75% et 50% des patients ayant une fonction initialement perturbée [114]. Chez les patients diabétiques, le diabète peut disparaître. C'était le cas de 45,6% des patients dans la série d'Ito et al. [114]. La normalisation des IgG4 est généralement obtenue un peu plus tardivement. De même, la rémission radiologique met plus de temps, plusieurs semaines à quelques mois. Il est important de souligner que la rémission radiologique intéresse essentiellement les lésions inflammatoires alors que les lésions fibrosantes ne disparaissent pas. Une sténose biliaire proximale pourrait alors mimer un cholangiocarcinome, les images de sténoses biliaires intra hépatiques des lésions de cholangite sclérosante. Dans ces cas, la baisse progressive et la normalisation du taux d'IgG4 pourraient guider le traitement.

La preuve d'une rémission histologique n'est pas recommandée du fait des difficultés de la réalisation des biopsies. Ainsi, une réponse rapide aux corticoïdes, clinique et radiologique (pour lésions inflammatoires) permet de rassurer le praticien et le conforte dans son diagnostic en cas de doute initial persistant.

En revanche, une mauvaise réponse aux corticoïdes devrait faire reconsidérer le diagnostic, vers un cancer du pancréas ou une autre forme de pancréatite chronique [2,204].

L'ictère obstructif est souvent lié à une sténose de la partie intra pancréatique du cholédoque. Une mise en place d'une prothèse par voie endoscopique rétrograde est recommandée, en association à la corticothérapie avec, classiquement un excellent résultat et la prothèse est retirée 6 à 8 semaines après le début des corticoïdes [210]. Une corticothérapie en bolus a été proposée dans le cas où la prothèse ne peut être posée. Une disparition de l'ictère a été même signalée [73]. Cependant, des études prospectives sont nécessaires avant de retenir la corticothérapie en bolus comme une alternative à la mise en place de prothèse biliaire [2].

Après l'obtention d'une rémission, environ 30 à 40% des patients vont développer une rechute clinique ou radiologique nécessitant la reprise des corticoïdes [44, 209, 211]. Ces rechutes surviennent le plus souvent précocement, mais les délais de leur survenue ne sont pas encore bien connus et il n'existe pas encore de données sur d'éventuelles rechutes tardives. De même, les facteurs de risque de survenue d'une rechute ne sont pas encore identifiés.

En fait, Park do et al. [212] avaient montré qu'aucun paramètre épidémiologique ni clinique initial n'était prédictif de rechute chez 40 patients traités pour HAI et suivis pendant une période moyenne de 40 mois. En revanche, ces mêmes auteurs avaient mis en évidence une forte association entre un polymorphisme du système HLA, une mutation par substitution en position 57 de la région DQbeta1 et la rechute. Ce polymorphisme était présent chez 100% des rechuteurs contre 29,6% des non rechuteurs ($p=0,00003$) [212].

D'un autre côté, une étude récente avait montré que la présence d'une sténose biliaire extra hépatique proximale ou intra hépatique était associée à un risque plus élevé de rechute après l'arrêt des corticoïdes [213]. D'un autre côté, la signification de la rechute sérologique isolée n'est pas encore connue [195].

En ce qui concerne les patients qui rechutent après une deuxième cure de corticoïde, le maintien d'une faible dose de corticoïde a été proposé ainsi que le recours à un traitement immunosuppresseur, notamment l'azathioprine ou la 6 mercaptopurine [204]. Aussi bien pour les patients ayant des récurrences multiples (nombre de récurrence non consensuel > 3) ou une corticorésistance ou une corticodépendance ou une intolérance aux corticoïdes, le traitement par azathioprine peut être proposé (2–2,5 mg/kg par jour) pour une durée minimale de trois ans [124].

Etant donné le risque prouvé de pancréatite sous azathioprine, des auteurs avaient critiqué le recours à ces médicaments au cours de la PAI, alors que le pancréas est déjà le siège de lésions inflammatoires [73]. En fait, l'expérience avec l'azathioprine au cours de la PAI est encore limitée à des cas rapportés.

Néanmoins, des études portant sur une large cohorte sont nécessaires afin de préciser le bénéfice du traitement immunosuppresseur au cours de la PAI, son type et sa durée ainsi que ses effets indésirables.

Dans la PAL il n'y a pas de consensus thérapeutique bien établi. Même si les corticoïdes ont pu être incriminés dans la survenue d'une pancréatite hémorragique fatale au cours de LES, ils permettent le plus souvent la guérison de la vascularite. La survenue d'une pancréatite au cours du LES ne doit donc pas faire arrêter ou diminuer la corticothérapie, à moins que sa responsabilité dans la survenue de la pancréatite soit formellement établie [4].

Dans une revue de la littérature, faite par Breuer et al. [207] sur une série de 77 patients lupiques, le traitement de la PAL a comporté une corticothérapie dans 83% des cas, associée à un traitement immunosuppresseur par azathioprine dans 10 % des cas et cyclophosphamide dans 7 % des cas. Six patients (7 %) ont été traités par des séances de plasmaphérèse et deux par des gammaglobulines intraveineuses. Le taux de mortalité des PAL est corrélé à l'activité et l'évolutivité du lupus. Aucun cas de décès n'a été observé chez le groupe asymptomatique et 40 % de décès chez les patients ayant une poussée lupique [207].

Dans notre travail la corticothérapie per os était efficace dans le cas de PAI, les deux cas de PAL avait nécessité des bolus de Methylprednisolone relayés par Prednisone per os. L'azathioprine était maintenu chez la deuxième patiente.

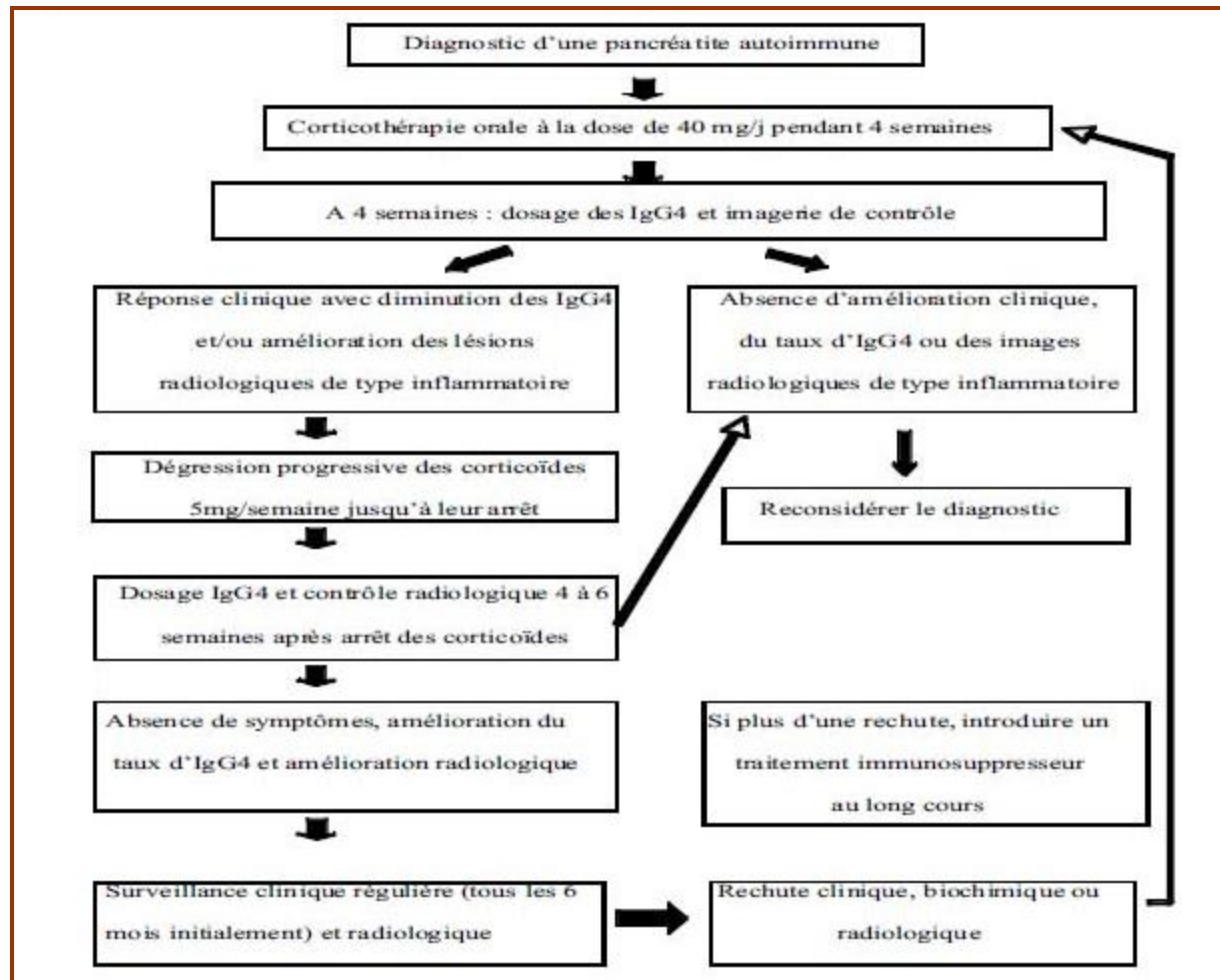


Figure18 : Algorithme pour le traitement de la pancréatite auto-immune proposé par Ghazale et al. [197]

CONCLUSION

La survenue d'une pancréatite sur un terrain d'autoimmunité soulève beaucoup de questions concernant son pathogénie et en particulier le rôle exacte des auto-Ac dans sa genèse. Si la PAI est une entité bien individualisée actuellement, sa définition est encore loin d'être stable car l'examen de référence qui est l'analyse anatomopathologique manque le plus souvent. A l'opposé, la PAL connaît un polymorphisme pathogénique qui va de l'origine auto-immune aux causes médicamenteuses. La présence de signes radiologique évocatrice de PAI chez une patiente lupique rend la frontière moins nette entre ces deux entités d'autant plus que la réponse au traitement corticoïde est comparable.

La PAI est actuellement mieux étudiée, on en distingue :

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

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

Dans tous les cas, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments, parmi lesquels le contexte clinique et les données d'imagerie sont certainement déterminantes. Il doit, désormais, être systématiquement évoqué en présence d'une masse tumorale pancréatique lorsqu'un certain nombre de signes sont discordants vis-à-vis du diagnostic d'adénocarcinome : âge, absence ou faible intensité des douleurs et de l'altération de l'état général, Ca 19-9 normal, absence de dilatation du canal pancréatique en amont de la « tumeur ». En cas de doute, il doit conduire à la réalisation d'une biopsie et d'un test thérapeutique aux corticoïdes dont l'efficacité est habituellement rapide. La chirurgie n'a plus de place dans la prise en charge des pancréatites auto-immunes. La corticothérapie est un traitement de choix. Elle est efficace dans près de 100 % des cas. Le risque de récurrence est supérieur à 50 %, notamment en cas d'atteinte biliaire.



RESUME

RESUME

Titre: Pancréatites au cours des maladies auto-immunes à propos de trois cas avec revue de la littérature

Auteur: CHARAF Hanane

Mots clés: pancréatite auto-immune, hypergammaglobulinémie, IgG4, lupus érythémateux systémique, corticoïdes

La survenue d'une pancréatite aigue dans un contexte d'auto-immunité soulève un problème étiologique et nosologique. En effet, il est parfois difficile de faire la part entre une pancréatite auto-immune proprement dite et une pancréatite aigue lupique ou médicamenteuse. C'est dans ce cadre que nous rapportons trois observations de pancréatites aiguës survenues sur un terrain d'auto-immunité. A travers une revue de la littérature nous avons précisé les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques, para cliniques, évolutifs et thérapeutiques de ces différentes formes de pancréatite.

Il s'agit de trois femmes d'âge moyen de 42 ans. La pancréatite était étiquetée comme lupique dans deux cas et auto-immune dans un cas. Le tableau clinique était un syndrome douloureux épigastrique associé à des vomissements. L'absence d'une autre étiologie et l'aspect en imagerie a permis de retenir l'origine auto-immune confortée par la réponse constante au traitement corticoïde.

La pancréatite auto-immune (PAI), entité bien individualisée actuellement, est évoquée en présence d'un canal pancréatique principal irrégulier avec des sténoses diffuses, une infiltration lympho-plasmocytaire avec une fibrose à l'étude histologique, la présence d'auto-anticorps, une hypergammaglobulinémie, l'association à une cholangite et à d'autres pathologies auto-immunes et une bonne réponse au traitement corticoïde. La pancréatite lupique survient habituellement dans le cadre d'une poussée sévère et diffuse de la maladie, mais peut partager certains des aspects de PAI. De nombreuses lacunes persistent dans nos connaissances : sur la physiopathologie, l'identification de bio marqueur spécifique, l'histoire naturelle de la maladie, l'intérêt de la biopsie pancréatique et la prise en charge en cas de rechute.

Mots clés : pancréatite auto-immune, hypergammaglobulinémie, IgG4, lupus érythémateux systémique, corticoïdes

ABSTRACT

Title: pancreatitis in the autoimmune diseases of three cases and review of literature

Author: CHARAF Hanane

Keywords: autoimmune pancreatitis, hypergammaglobulinemia, IgG4, systemic lupus erythematosus, corticosteroids

The occurrence of acute pancreatitis in a context of autoimmunity raises an etiologic and nosologic problem. Indeed, it is sometimes difficult to distinguish between autoimmune pancreatitis itself and lupus acute pancreatitis or drug pancreatitis. It is in this context that we report three cases of acute pancreatitis occurred in a field of autoimmunity. Through a review of the literature we specified the epidemiological, pathophysiological, clinical, paraclinic, scalable and therapeutic of these different forms of pancreatitis. There are three women with a mean age of 42 years. Pancreatitis was labeled as lupus in two cases and autoimmune in one case. The clinical table was epigastric pain syndrome associated with vomiting. The absence of another etiology and imaging appearance helped retain autoimmune reinforced by the constant response to corticosteroid treatment.

Autoimmune pancreatitis (AIP), well individualized entity currently, is evoked in the presence of an irregular main pancreatic duct with diffuse stenosis , lymphoplasmacytic infiltration with fibrosis in the histological study , the presence of autoantibodies, hypergammaglobulinemia , association with cholangitis and other autoimmune pathologies and a good response to corticosteroid treatment.

Lupus pancreatitis usually occurs in the context of a diffuse and severe flare of the disease, but can share some of the aspects of AIP. Many gaps remain in our knowledge: the pathophysiology, identification of specific biomarkers, the natural history of the disease, the interest of the pancreatic biopsy and support in case of relapse. Keywords: autoimmune pancreatitis, hypergammaglobulinemia, IgG4, systemic lupus erythematosus, corticosteroids

ملخص

العنوان: التهاب البنكرياس في سياق أمراض المناعة الذاتية بصدد ثلاث حالات مع مراجعة الأدبيات

من طرف: شرف حنان

الكلمات الأساسية: التهاب البنكرياس ذاتي المناعة، فرط غاما غلوبولين الدم، IgG4، الذئبة الحمامية الجهازية، كورتيكوستيرويد.

حدوث الإلتهاب الحاد للبنكرياس في سياق المناعة الذاتية يطرح مشكل السبب و تصنيف المرض، ففي الواقع، و في بعض الأحيان يكون من الصعب التميز بين إلهاب البنكرياس ذاتي المناعة و الذئبة البنكرياسية أو الإلتهاب الناتج عن الأدوية، و في هذا الإطار نستعرض ثلاث حالات لحدوث الإلتهاب الحاد للبنكرياس في أرضية من أمراض المناعة الذاتية، و من خلال مراجعة الأدبيات حددنا المظاهر الوبائية، الفيزيولوجية، السريرية، العلاجية و التطورية لمختلف أشكال هذا الإلتهاب.

يتعلق الأمر هنا بثلاث نساء متوسط أعمارهن 42 سنة، حيث صنف إلهاب البنكرياس كذئبة بنكرياسية في حالتين و ذاتي المناعة في حالة واحدة ، وتنتمى الأعراض السريرية في متلازمة ألم شرسوفي مرتبطة بالقيء، كما أن غياب المسببات الأخرى ونتائج الصور الإشعاعية و الاستجابة الثابتة للعلاج بالكورتيكوستيرويد أمكننا من الاحتفاظ بالمناعة الذاتية كمسبب للمرض.

حاليا يعتبر إلهاب البنكرياس ذاتي المناعة كيانا منفردا بذاته، إذ يستحضر في وجود عدة تصنيفات مع عدم إنتظام قنواته الرئيسية بالإضافة إلى وجود تسرب لمفوبلازمي مع تليف في الدراسة النسيجية، ووجود مضادات الاجسام و فرط غاما غلوبولين الدم وإمكانية الإصابة بالتهاب الأقنة الصفراوية وأمراض أخرى للمناعة الذاتية ، وأخيرا إستجابة جيدة للعلاج بكورتيكوستيرويد.

تحدث عادة الذئبة البنكرياسية عند الإنتكاسة الشديدة ، ولكن يمكن أن تتقاسم بعض مظاهر إلهاب البنكرياس ذاتي المناعة .ومع ذلك لا تزال العديد من الثغرات في معرفتنا : بفيزيولوجية المرض ، تواجد علامة حيوية محددة، تاريخ المرض ، الغاية من خزعة البنكرياس، والدعم في حالة الإنتكاس.

كلمات البحث: التهاب البنكرياس ذاتي المناعة ، فرط غاما غلوبولين الدم ، IgG4 ، الذئبة الحمامية الجهازية ، كورتيكوستيرويد.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas an autonomous pancreatic disease ? Am J Dig Dis 1961;6:688-98.
- [2] Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 2006;355 : 2670-6.
- [3] Saab S, Corr MP, Weisman MH. Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series. J Rheumatol 1998;25:801–6.
- [4] Ben DhaouB, Aydi Z, Boussema F, Ben Dahmen F, Baili L, Ketari S, Cherif O, Rokbani L. La pancréatite lupique : une série de six cas. Rev. méd. Interne 34 (2013) 12–16
- [5] Levy P, Hammel P, Ruszniewski P. La pancréatite auto-immune. Press Med 2007;36:1925-34.
- [6] Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Mod Pathol 2007;20:23-8.
- [7] Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. How to diagnose autoimmune pancreatitis by the revised Japanese clinical criteria. J Gastroenterol 2007;42(Suppl 18):32-8.
- [8] Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2007;42 (Suppl 18):59-62.

- [9] Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, Arakura N, Muraki T, Kiyosawa K, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol* 2008;43:144-51.
- [10] Numata K, Ozawa Y, Kobayashi N, Kubota T, Akinori N, Nakatani Y, et al. Contrast-enhanced sonography of autoimmune pancreatitis: comparison with pathologic findings. *J Ultrasound Med* 2004;23:199-206.
- [11] J.P Chevrel. Anatomie clinique Tome 2. 3ème édition. Springer.
- [12] Rouvière, H. Anatomie humaine : descriptive, topographique et fonctionnelle
- [13] Frank H Netter, M.D. Atlas d'anatomie humaine 3ème édition, Masson 200
- [14] Frank H, NETTER.MD. Atlas of human anatomy 6th édition.
- [15] Durr H. K ; Sarles H et Howat H.T. Le pancréas exocrine et endocrine. Edition Flammarion Pars (1980).
- [16] Cheuk W, Yuen H, Chan A, Shih L, Kuo T, Ma M, et al. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4? chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4- related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(8)1159-67
- [17] David Male .immunologie : aide memoire illustré 2004.

- [18] Abbas A, Litchman AH, Pober JS. cellular and molecular immunology. 4th ed. 2000.
- [19] Ajay Nirula, Scott M. What is IgG4? A review of biology of a unique immunoglobulin sub type. *Current Opinion in Rheumatology* 2011;23(1):119-24
- [20] Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39(4):469-77
- [21] Meulenberoeck AJ, Zeijlemaker WP. Human IgG Subclasses: useful diagnostic markers for immunocompetence. 1996.
- [22] Acouturier A, Danon F et al. Measurement of serum IgG4 levels by competitive immunoenzymatic assay with monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 1984;74:151-162
- [23] French MA. Serum IgG subclasses in normal adults. *Monogr Allergy* 1986 ;133(3) :418-422
- [24] Hermet M et al, Maladie fibrosclérosante à IgG4. *Presse Med* (2011)
- [25] Hussain R, Poindexter RW et al. Control of allergic reactivity in human filariasis. Predominant localisation of blocking antibody to the IgG4 subclass. *J Immunology* 1992;148:2731-7
- [26] Jeannin P, Lecoanet S et al. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunology* 1998;160(7):3555-61

- [27] Horner AA et al. Immunostimulatory DNA inhibits IL-4 dependant IgE synthesis by human B cells. *J Allergy Clin immunology* 2001;108:133
- [28] Robinson DS et al. How do we avoid developing allergy:modifications of the Th2 response from B cell perspective. *J allergy clin Immunol* 2001
- [29] Bloom JW, Madanat MS et al. Intrachain disulfide bond in the core hinge region of human IgG4. *Protein Sci* 1997;6(2):407-15
- [30] le complexe majeur d'histocompatibilité .EMC
- [31] Dahmane O. programme d'internat.
- [32] Yoh Zen and Yasuni Nakanuma. Pathogenesis of IgG4 related disease. *current opinion in rheumatology*. 2011;23(1)114-8
- [33] Principes généraux d'immunologie et d'immunisation. 2009
- [34] Ethan M. Shevach .Mechanisms of Foxp3⁺ T Regulatory cell-Mediated suppression. *Immunity* 2009;30(5):636-645
- [35] Didier Clerc. *Reflexions rhumatologiques* .2010.134
- [36] Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne et Serge Weinman. *Immunologie: le cours de Janis Kuby*, Dunod, Paris, 2003.

- [37] Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991;22:387–95.
- [38] Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an auto-immune abnormality. Proposal of the concept of auto-immune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40: 1561–8.
- [39] 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.
- [40] Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic auto-immune disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2811–2.
- [41] Kwon S, Kim MH, Choi EK. The diagnostic criteria for auto-immune chronic pancreatitis: it is time to make a consensus. *Pancreas* 2007;34:279–86.
- [42] Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, et al. Asian diagnostic criteria for auto-immune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008;43:403–8.

- [43] Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1119–27.
- [44] Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of auto-immune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010-6
- [45] Zamboni G, Luttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in auto-immune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004;445:552–63.
- [46] Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 auto-immune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:140–8
- [47] Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of auto-immune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 2010;139:22–5.
- [48] Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:114–8.
- [49] Ravi K, Chari ST, Vege SS, Sandborn WJ, Smyrk TC, Loftus Jr EV. Inflammatory bowel disease in the setting of auto-immune pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1326–30.

- [50] Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, et al. Outcome of patients with type 1 or 2 auto-immune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:151–6.
- [51] Comings DE, Skubi KB, Van Eyes J, Motulsky AG. Familial multifocal fibrosclerosis. *Ann Intern Med* 1967;66:884–92.
- [52] Kuttner H. Ueber entzündliche Tumoren der submaxillären Speicheldrüse. *Beitr Klin Chir* 1896;15:815–34.
- [53] Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society (2002). *J Jpn Pancreas Soc (Suizou)* 2002;17:585–7.
- [54] Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626–31.
- [55] Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006;41:613–25.
- [56] Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006;16:335–40.

- [57] Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1310–5.
- [58] Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352–8.
- [59] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22:1–14.
- [60] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181–92.
- [61] Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3061–7.
- [62] Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007;42(Suppl.18):68.

- [63] Yadav D, Notahara K, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, Farnell MB et al. Idiopathic autoimmune chronic pancreatitis: clinical profile, histology and natural history after resection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1(2):129-35.
- [64] Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan. *Gastroenterology* 2003;125(5):1557-8.
- [65] Derk CT, DeHoratius RJ. Systemic lupus erythematosus and acute pancreatitis: a case series. *Clin Rheumatol* 2004; 23:147–51.
- [66] Buscail L. Des nouveautés dans la pancréatite idiopathique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 391-3.
- [67] Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y et al. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122(5):1264-9.
- [68] Kountouras J, Zavos C, Gavalas E, Tzilves D. Challenge in the pathogenesis of auto-immune pancreatitis: potential role of *Helicobacter pylori* infection via molecular mimicry. *Gastroenterology* 2007;133(1): 368-9.
- [69] Umemura T, Ota M et al, Hamano H, Katsuyama Y, Muraki T, Arakura N, et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:588-94

- [70] Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Kiyosawa K, Kawa S. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients Gut 2006;55:1367-8
- [71] Umemura T, Katsuyama Y, Hamano H, Kitahara K, Takayama M, Arakura N, et al. Association analysis of Toll-like receptor 4 polymorphisms with autoimmune pancreatitis.Hum Immunol 2009.
- [72] M. Ebbo, A. Gradosa, L. Danielb, F. Vélyc, J.-R. Harléa, M. Pavicd, N. Schleinitza Maladie systémique associée aux IgG4 : une pathologie émergente ? Mise au point et revue de la littérature. La Revue de médecine interne.2011.
- [73] Park do H, Kim MH, oh HB et al.substitution of asparctic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2008;134:440-6
- [74] Hirano K,Asaoka Y et al.No significant relation between relapse of autoimmune pancreatitis and substitution of asparctic acid at postion 57 of DQbeta1.J Gastroenterology 2009;7:1089-96
- [75] Scalapino KJ,Daikh DI.CTLA 4: A key regulatory point in the control of auto immune disease. Immunology Revue 2008. 135:1044-1047
- [76] Chang MC, Chang YT et al. aT cell regulatory gene CTLA4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. Clin chem. 2007;53:1700-5

- [77] Kochi Y, Yamada R, et al A functional variant in fCRL 3, encoding Fc receptor like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat genet* 2005;37:478-485
- [78] Yasuni N, Yasunori S, Kenichi H .Recent progress of IgG4 related hepatobiliary diseases with emphasis on pathologic aspects and differential diagnosis. *Diagnostic histopathology* 2011;17(10)454-461
- [79] Aoki S et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients sera. *Histopathology* 2005;47:147-158
- [80] Detlefsen S et al. Deposition of complement C3c, Immunoglobulin G4 and IgG at the basement membrane of pancreatic ducts and acini in autoimmune pancreatitis. *Histopathology* 2010;57:825-35
- [81] Frulloni L, Bovo P, Brunelli S, Vaona B, Di Francesco V, Nishimori I, et al. Elevated serum levels of antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:382-388
- [82] Aparisi L, Farre A et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005;54(5):703-9
- [83] Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, et al Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with pancreatitis. *Gut* 2005, 54:274-81

- [84] Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome). *Gastroenterology* 1996;110:1579-86
- [85] Asada M, Nishio A et al Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2006;33:20-6
- [86] Löhr JM et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *American journal gastroenterology* 2010;105(9):2060-71
- [87] Okazaki K, Uchida K et al. Auto immune related pancreatitis is associated with autoantibodies and Th1/Th2 type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000;118:573-81
- [88] Yamamoto M, Harada S et al. clinical and pathological differences between Mickulicz's disease and sjogren's syndrome. 2005;44(2):227-34
- [89] Boulanger E, Fuentes V, Meignin V, Mougenot B, Labaume S, Gouilleux- Gruart V, et al. Polyclonal IgG4 hypergammaglobulinemia associated with plasmacytic lymphadenopathy, anemia and nephropathy. *Ann Hematol* 2006;85:833-840

- [90] Miyake K, Moryiama M et al. Peripheral CD4+ T cells showing a Th2 phenotype in a patient with Mickulicz's disease associated with lymphadenopathy and pleural effusion. *Mod rheumatology* 2008;18(1):86-90
- [91] Kudo-tanaka E, Nakatsuka S et al. A case of Mickulicz's disease with Th2 biased cytokine profile:possible feature discriminable from sjögren's syndrome .*Mod rheumatology* 2009;19(6)691-695
- [92] Akitake R, watanabe T et al. Possible involvement of Thelper type 2 responses to Toll like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. *Gut* 2010;59(4):542-45
- [93] Suzuki K et al. IgG4 positive multiorgan lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryo sialadenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation.*Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1789-91
- [94] Kanari H et al. role of T helper 2 cells in IgG4 related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy immunology* 2010;152(supp1):47-53
- [95] Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, et al. Circulating naive and CD4+CD25 high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008 ;36(2) :133-14

- [96] Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007;45(6):1538-46
- [97] Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Ikeda H, et al. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4- related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol* 2010;45:732-741
- [98] Stone JH, Caruso PA, Deshpande V. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2009. A 26-year-old woman with painful swelling of the neck. *N Engl J Med* 2009;361:511-518
- [99] Simpson N, Gatenby PA, Wilson A, Malik S, Fulcher DA, Tangye SG, et al. Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):234-44
- [100] Zaidan M, Cervera-Pierot P, de Seigneux S, Dahan K, Fabiani B, Callard P, et al. Evidence of follicular T-cell implication in a case of IgG4-related systemic disease with interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):2047-50
- [101] Kountouras J et al. Autoimmune pancreatitis, *Helicobacter pylori* infection, and apoptosis: a proposed relationship. *Pancreas* 2005;30:192

- [102] Guarneri F et al .*Helicobacter pylori* and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? J cell Mol Med 2005;9(3)741-4
- [103] Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 2009;361:2135-42
- [104] Chari ST, Kloeppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document. Pancreatology 2010;10(6):664-72.
- [105] 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.
- [106] Wang CR, Hsieh HC, Lee GL, Chuang CY, Chen CY. Pancreatitis related to antiphospholipid antibody syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1992;19:1123–5.
- [107] Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Chijong JH, Kouacs JE, Walsh MB. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. Medicine 1982;61:25–32
- [108] Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. Gastro in test Endosc 2005; 61:467-72.

- [109] Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG et al. Autoimmune pancreatitis: Clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a US series. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2417–25.
- [110] Kloppel G, Sipos B, Zamboni G, et al. Autoimmune pancreatitis: histo- and immunopathological features. *J Gastroenterol* 2007; 42:28–31.
- [111] Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all “chronic pancreatitis”? *Am J SurgPathol* 2003; 27:110–20.
- [112] Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J GastrointestSurg* 2003; 7:129–37.
- [113] Takayama M, Hamano H, Ochi Y, et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *AmJGastroenterol*. 2004; 99:932-7
- [114] Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56:1719-24.
- [115] Raina A, Yadav D, Krasinskas AM. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2007 12; 356:1587.
- [116] Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2010;16:2971–7.

- [117] Ossi E, Fiocco U, Belloni M, Onsaro G, Rubaltelli L, Ruffatti A, et al. Therapy of acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus with plasmapheresis and corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1:345–7.
- [118] Zanen S, Brands AA, Cats A. Acute pancreatitis plasmapheresis after failure of prednisone. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1:341.
- [119] Medeiros MMC, Fernandes GH, Pinto NSR, Silveira VA. Clinical and subclinical pancreatitis in a cohort of patients diagnosed with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheum* 2011;29:776–82.
- [120] Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al. Influence of steroidtherapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis : Findings from a nation wide survey in Japan. *Pancreas* 2006;32:244-8.
- [121] Pickartz T, Mayerle J, Lerch MM. Autoimmune pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4:314-23.
- [122] Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, Zamboni G, Capelli P, Manfredi R, et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2288–94.
- [123] Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, et al. Evaluation and management of auto-immune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2295–306.

- [124] Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706–15.
- [125] Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with auto-immune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatology* 2005;5:234–8 [discussion 238–40].
- [126] Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating auto-immune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006;41:1197–205.
- [127] Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with auto-immune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2007;242:791–801.
- [128] Takuma K, Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Igarashi Y. Metachronous extra pancreatic lesions in auto-immune pancreatitis. *Intern Med* 2010;49:529–33.
- [129] 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. *Pancreatology* 2006; 6:132–7.

- [130] Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC et al. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547–54
- [131] Nishino T, Toki F, Oyama H et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30:76–82.
- [132] Saeki T, Nishi S, Ito T, et al. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern Med* 2007; 46:1365–71.
- [133] Hamano H, Kawa S, Ochi Y et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359:1403–4.
- [134] Khalili K, Doyle DJ, Chawla TP et al. Renal cortical lesions in patients with autoimmune pancreatitis: a clue to differentiation from pancreatic malignancy. *Eur J Radiol.* 2008; 67:329-35.
- [135] Sasahira N, Kawabe T, Nakamura A et al. Inflammatory pseudotumor of the liver and peripheral eosinophilia in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 922–5.
- [136] Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society (2002). *J Jpn Pancreas Soc* 2002; 17:585-7.
- [137] 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 JGastroenterol* 1998;93:260-3

- [138] Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K. Sclerosingpancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy : report of 2case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001;53:518-22.
- [139] Kuroiwa T, Suda T, Takahashi T, Hirono H, Natsui M, Motoyama H, et al. Bile duct involvement in a case of autoimmune pancreatitissuccessfully treated with an oral steroid. *Dig Dis Sci* 2002;47:1810-6.
- [140] 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.
- [141] Kulling D, Tresch S, Renner E. Triad of sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjogren's syndrome : Case report and review. *Gastro in test Endosc* 2003;57:118-20.
- [142] Ichimura T, Kondo S, Ambo Y, Hirano S, Ohmi M, Okushiba S, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1221-4.
- [143] Seyrig JA, Jian R, Modigliani R, Golfain D, Florent C, Messing B, et al. Idiopathic pancreatitis associated with inflammatory bowel disease. *DigDis Sci* 1985;30:1121-6.

- [144] 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.
- [145] Lederman E, Boruchowicz A, Colombel JF. La pancréatite chronique : une manifestation extra-intestinale de la rectocolite hémorragique ? *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:71-3.
- [146] 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.
- [147] Hegnhøj J, Hansen CP, Rannem T, Sobirk H, Andersen LB, Andersen JR. Pancreatic function in Crohn's disease. *Gut* 1990;31:1076-9.
- [148] 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.
- [149] 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.
- [150] Malka D, Lévy P, Chemtob A, Bernades P. Pancréatite aiguë subintrante révélant une maladie de Crohn et régressant sous corticothérapie. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:892-4.

- [151] Triantafillidis 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.
- [152] Kamisawa T, Nakamura T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Digestion and absorption of patients with autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2006; 53:138–40.
- [153] Nahon Uzan K, Levy P, O'Toole D, et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:903-9.
- [154] Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1605–16.
- [155] Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 2006; 45:497–501.
- [156] Kawa S, Hamano H. Autoimmune pancreatitis and bile duct lesions. *J Gastroenterol* 2003; 38:1201–3.
- [157] Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2694–9.

- [158] Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of auto-immune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1646–53.
- [159] Parkkila S, Parkkila AK, Juvonen T, Rajaniemi H. Distribution of the carbonic anhydrase isoenzymes I, II, and VI in the human alimentary tract. *Gut* 1994;35:646–50.
- [160] Philippe L, Pascal H, Philippe R. Pancréatite auto immune. *Press Med.* 2007;36 :1925-34
- [161] D’Onofrio M, Martone E, Malago R, et al. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas. *JOP* 2007;8:71–6.
- [162] Morana G, Tapparelli M, Faccioli N, et al. Autoimmune pancreatitis: instrumental diagnosis. *JOP* 2005;6:102–7.
- [163] Ohana M, Okazaki K, Hajiro K, et al. Multiple pancreatic masses associated with autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 1998;93:99–102.
- [164] Koyama R, Imamura T, Okuda C, et al. Ultrasonographic imaging of bile duct lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008;37:259–64.
- [165] Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pan-creatitis: imaging features. *Radiology* 2004;233:345-52.

- [166] Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am JRoentgenol* 1998;170:1323-7.
- [167] Procacci C, Carbognin G, Biasiutti C, Frulloni L, Bicego E, Spoto E, et al. Autoimmune pan-creatitis: possibilities of CT characterization. *Pancreatology* 2001;1:246-53.
- [168] Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, Hough DM, Kawashima A, Chari ST. Dual-phase CT of autoimmune pancreatitis: a multireader study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:280-6.
- [169] Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Imai H, Takada H, et al. Difficulty in diagnosing auto immune pancreatitis by imaging findings. *Gastrointest Endosc* 2007;65:99-108.
- [170] Falck VG, Dixon E. Pseudocysts may be seen in immunoglobulin G4-associated auto-immune pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:16.
- [171] Kajiwarra M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kojima M, et al. Incidence of the focal type of autoimmune pancreatitis in chronic pancreatitis suspected to be pancreatic carcinoma: Experience of a single tertiary cancer center. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:110-6.

- [172] Vitry T, Le Moigne F, Lamboy J.L, Perrot G, Salamnd P. Chronique auto-immune :Apport de l'IRM. Feuillet de radiologie2008 ;48(4) :209-215
- [173] Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, Nakajima H,Egawa N, Tsuruta K, et al. MRCP and MRI findings in 9 patients with autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol 2006;12:2919-22.
- [174] Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M,Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. Gastro in test Endosc 2002;55:494-9.
- [175] Nishimura T, Masaoka T, Suzuki H, Aiura K,Nagata H, Ishii H. Autoimmune pancreatitiswith pseudocysts. J Gastroenterol.2004; 39:1005-10.
- [176] Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. J Gastroenterol 2007;42:550–9.
- [177] Voss M, Hammel P, Molas G, et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. Gut 2000;46:244–9.
- [178] Buscarini E, De Angelis C, Arcidiacono PG, et al. Multicentre retrospective study on endoscopic ultrasound complications. Dig Liver Dis 2006;38:762–7.

- [179] Farrell JJ, Garber J, Sahani D, et al. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004;60:927–36.
- [180] Hyodo N, Hyodo T. Ultrasonographic evaluation in patients with autoimmune related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2003;38:1155–61.
- [181] Bang SJ, Kim MH, Kim do H, Lee TY, Kwon S, Oh HC, et al. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? *Pancreas* 2008;36:84-9.
- [182] Kubota K, Iida H, Fujisawa T, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1142-51.
- [183] Buscarini E, Frulloni L, Falconi M. Autoimmune pancreatitis : A challenging diagnostic puzzle for clinicians. *Digestive and liver disease*. 2010 ;42 :92-98
- [184] Vinciane Rebours, Philippe Lévy, gastroentérologie. *Presse Med*. 2012 ;41 :580-592
- [185] 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.
- [186] 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.

- [187] Deshpande V, Gupta R, Sainani N, Sahani DV, Virk R, Ferrone C, et al. Subclassification of auto-immune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2011;35:26–35.
- [188] Kloppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 2003;27:14–9.
- [189] Levy MJ, Smyrk TC, Takahashi N, Zhang L, Chari ST. Idiopathic duct-centric pancreatitis: disease description and endoscopic ultrasonography-guided trucut biopsy diagnosis. *Pancreatology* 2011;11:76–80.
- [190] Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, Sawaki A, Hoki N, Hara K, et al. Histological diagnosis of auto-immune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol* 2009;44:742–50.
- [191] Moon SH, Kim MH, Park do H, Song TJ, Eum J, Lee SS, et al. IgG4 immunostaining of duodenal papillary biopsy specimens may be useful for supporting a diagnosis of auto-immune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:960–6.
- [192] Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Involvement of pancreatic and bile ducts in auto-immune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:612–4.

- [193] Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2007; 56:1650-2.
- [194] Ito T, Nishimori I, Inoue N, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007 ;42:50-8.
- [195] Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol* 2008; 43:409-18.
- [196] Ota M, Katsuyama Y, Hamano H et al. Two critical genes (HLADRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis. *Immunogenetics* 2007; 59:45–52.
- [197] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52:683–7.
- [198] Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H et al. Gastrointestinal findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Endoscopy* 2005; 37:1127–30.
- [199] Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Hayashi Y, Funata N. Autoimmune pancreatitis can be confirmed with gastroscopy. *Dig Dis Sci* 2004; 49:155–6.
- [200] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38:982–4.

- [201] Timothy B, Garner, MD, Suresh T, Chari MD. Autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37: 439-60.
- [202] Ivan GRABER, Annick CHAVAILLON, Frank PILLEUL, Christian PARTENSKY, Thierry PONCHON, Pierre-Jean VALETTE, Jean-Yves SCOAZEC, Jérôme DUMORTIER. Autoimmune pancreatitis : beneficial effects of corticosteroid therapy on biliary and metabolic complication, *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ;30:911-912
- [203] C.BUFFET , G.PELLETIE , *Hépatologie*, page 349.
- [204] Nishimori I, Okazaki K, Suda K, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis. *J Jpn Pancreas Soc* 2005; 20:343–8.
- [205] Dhir V, Misra R, Agarwal V, Lawrence A, Aggarwal A. Lupus pancreatitis: early manifestation of active disease. *Lupus* 2011; 20:547–8.
- [206] Hoorn EJ, Flink HJ, Kuipers EJ, Poley JW, Mensink PBF, Dolhain RJEM. Complicated systemic lupus erythematosus pancreatitis: pseudocyst, pseudoaneurysm, but real bleeding. *Lupus* 2011; 20:305–7.
- [207] Breuer GS, Baer A, Dahan D, Nesher G. Lupus-associated pancreatitis. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 314–8.
- [208] Makol A, Petri M. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors: a review of the Hopkins lupus cohort. *J Rheumatol* 2010; 37: 341–5.

- [209] Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1834.
- [210] Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27:235-8.
- [211] Church NI, Webster GJ. Autoimmune Pancreatitis: Optimal Therapy Has Not Been Determined. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1834-5.
- [212] Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med* 2008; 47:151-5.
- [213] Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL. Risk of acute pancreatitis in uses of azathioprine: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1305–8.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة: 2015

أطروحة رقم : 166

إلتهاب البنكرياس في سياق أمراض المناعة الذاتية

بصدد 03 حالات مع مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: حنان شرف

المزودة في: 20 مارس 1989 بالرباط

لنبيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: إلهاب البنكرياس ذاتي المناعة – فرط غاما غلوبولين الدم – IgG4 –
الذئبة الحمامية – كورتيكويد.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: جلال شعري

أستاذ في الطب الباطني

السيد: علي أبو زهير

أستاذ في الطب الباطني

السيد: توفيق أمزيان

أستاذ في الطب الباطني

السيد: محمد شمسي

أستاذ في طب الطيران

السيدة: منى معمر

أستاذة في الطب الباطني