



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 287

Pancreatite et chol angite dysimmunitaires : Un diagnostic différentiel du cancer

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Zineb TNACHERI OUAZZANI
Née le 25 Novembre 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Pancréatite auto-immune; Cholangite auto-immune; Maladie à IgG4;
Adénocarcinome pancréatique ; Cholangiocarcinome

Membres du Jury :

Monsieur Raouf MOHSINE

Professeur de Chirurgie Oncologique Digestive

Madame Laïla AMRANI

Professeur d'Hépatogastroentérologie

Monsieur Amine BENKABBOU

Professeur de Chirurgie Oncologique Digestive

Madame Kaoutar ZNATI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ الْعَلِيِّ الْعَلِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى اللهُ
عَلَيْهِمُ
وآلِهِمُ
وَأَسَلَّمَ

سورة البقرة: الآية: 31



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

1. DOYENS HONORAIRES :

2. 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 :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

3. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pr. OUAZZANI Taibi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique__

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB EI Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie

Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI El Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloiihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

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

Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
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

Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *[Directeur Hôp.des Spécialités](#)*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
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 Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
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
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation

Médecine Interne

Directeur ERSSM

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSghir Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAoudi Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie

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 *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique

Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

4. 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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



Dédicaces

A mes chers parents,

Vous êtes mon pilier, ma force.

Vous avez fait de moi votre priorité depuis le premier jour de ma vie, vous avez donné sans attendre de retour et je vous dois tout ce que je suis aujourd'hui. Je vous remercie pour tous vos sacrifices et je vous suis reconnaissante à jamais.

Je ne vis que pour voir cette lumière de fierté briller dans vos yeux. J'espère être à la hauteur de vos espérances et ne jamais vous décevoir.

Aucun mot ne vous qualifierai à votre juste valeur.

A ma douce maman Nadia,

Tu es une source infinie de tendresse, d'amour et d'affection. Ton grand cœur et ta bienveillance font de toi une mère modèle que toute personne rêverait d'avoir. Tu es mon Diamant, et je brille à travers toi.

Tu as aussi été ma grande sœur, ma confidente et m'a épaulé dans toutes mes décisions. Tu as toujours donné sans compter et j'espère un jour porter tes valeurs.

Je te remercie d'avoir toujours cru en moi, et de m'avoir guider durant toutes ces années.

A mon tendre papa Si Mohamed

Au père exemplaire que j'ai la chance d'avoir. Je te suis reconnaissante pour toutes les valeurs que tu nous as inculquées à ma sœur et à moi. Tu es le centre de mon monde et j'ai tout bâti autour de toi. Tu es mon Rubis, par ton courage et ta loyauté. Ton sens de sacrifice et ton habilité à simplifier les choses m'ont marqué à jamais. Je te remercie d'avoir toujours cru en moi, et d'avoir été là pour « Zenouba, la petite fille à son papa ».

Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A ma petite sœur Ghita,

Tu es mon petit saphir. Mon amour pour toi est absolu. Mon existence n'a commencé qu'à ta naissance et je ne t'ai plus quitté depuis. Je ne saurai exister sans toi. Tu es ma petite Tita, ma moitié, ma « jumelle ». Tu es celle qui me comprends, sans même que je parle. Je ne sais pas ce que la vie nous réserve, mais je sais que rien ne pourra nous séparer et que tu seras toujours à mes côtés. Je te remercie, petit trésor, de donner un sens à ma vie et de me compléter.

A mon grand-père maternel, Papy Abdelwahab,

Tu es mon Émeraude. Notre lien est unique, magique. Aucun mot ne saurait qualifier l'amour et l'admiration que je porte pour toi. Ta bienveillance et ta sagesse m'ont bercé durant toutes ces années.

Je n'ose pas imaginer une vie sans toi. Je te remercie du fond du cœur et j'espère que tu seras fière de ta petite fille.

Puisse Dieu t'accorder santé et longue vie.

A ma grand-mère maternelle Fatima,

A ma deuxième maman, à cette extraordinaire femme au grand mérite. Tu es ma perle blanche, par ta pureté et ta noblesse. Tu nous a comblé d'amour et de douceur. J'ai toujours été émerveillée par ton savoir-faire, ta diplomatie et ton talent culinaire distingué.

Mon amour pour toi est profond et sincère.

Puisse Dieu t'accorder santé et longue vie.

A la mémoire de mes grands-parents paternels,

Si Mohamed et Touria

J'aurai tant aimé que vous soyez présents. Vos prières m'accompagnent toujours.

Mes souvenirs avec vous sont gravés dans mon esprit. Je vous porte à jamais dans mon cœur.

Que Dieu, Le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mes tantes Saida et Mouna adorées,

Notre complicité est exceptionnelle, et nos liens sont précieux. Je vous dédie cette thèse en guise de mes sentiments les plus sincères.

Que Dieu exauce vos vœux les plus chers.

A mon oncle Si Mohamed,

A mon Hbib Madou que je chéris tant. Tu me manques tellement, et j'aurai tant voulu que tu sois présent. Ton absence est tant marquée. Je te dédie cette thèse en témoignage de ma profonde affection.

Que Dieu te réserve le meilleur avenir.

A mes chères tantes Btissam et Asma et

A mon oncle Badre,

Je vous remercie pour vos encouragements et votre gentillesse.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

A mes cousines Nihad, Kenza, Sara, et mes cousins Adam, Jibril,

Beaucoup de souvenirs nous rassemblent. Je vous considère comme mes petits frères et sœurs. Je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.

A mes cousines Lina, Nada, Salma, Malak, et mon cousin Kamal,

En témoignage de l'affection que je vous porte.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de santé.

A mes oncles Naoufal, Abbes, Najib et Rachid,

J'espère que vous trouverez à travers ce travail le témoignage de mon immense estime.

A mes tantes Amal et Jelena,

Comme le dit l'expression : loin des yeux, près du cœur. Vous occupez une place spéciale dans mon cœur. Je vous dédie cette thèse, symbole de ma tendresse.

A ma chère amie Hyba Taounza,

A ma « copina », à celle que je considère comme membre de ma famille.

Je te souhaite une vie plein de réussite, d'amour et de santé.

A ma chère amie Hanae Benabdenbi,

A une personne au grand cœur. Tu as toujours été là pour moi, grande sœur.

Je te souhaite une vie plein de santé, d'amour et de prospérité.

A ma chère amie Rajae Zidouh,

A une personne dont la bonté est incomparable. Tu comptes énormément pour moi.

Je te souhaite une vie plein de succès, de bonheur et de santé.

***A mes amis Oumaima Boukhlouf, Reda Benchekroun, Oumaima
Alami,***

A tous mes amis de stage

A tous mes binômes de parcours

A toutes les personnes qui me sont chères et que j'ai omis de citer.



Remerciements

A notre Maitre et Président de thèse,

Monsieur Mohssin RAOUF

***Professeur de Chirurgie Oncologique Digestive et Chef du
Service Chirurgie J à l'Institut National d'Oncologie de
Rabat***

C'est un immense honneur que vous me faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Lors de mon passage dans votre service, j'ai eu le privilège de travailler sous votre direction. J'ai été impressionnée par vos compétences et votre savoir-faire sur le plan professionnel ainsi que vos admirables qualités humaines.

Veillez trouver, Cher Maitre, dans ce modeste travail, l'expression de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

***A notre maitre et rapporteur de thèse,
Madame Laila AMRANI,
Professeur d'Hépatogastroentérologie à l'Institut National
d'Oncologie de Rabat***

Vous m'avez fait l'honneur par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de travail. J'ai été très touchée par votre simplicité, vos compétences et vos valeurs humaines qui font de vous un modèle.

Malgré vos obligations professionnelles, vous étiez toujours disponible et vous m'avez toujours accueillie avec sympathie, sourire et cordialité.

Sans votre savoir, votre aide, votre investissement, et vos conseils, ce travail n'aurait eu lieu.

Veillez accepter, chère Maître, l'expression de ma grande estime et ma sincère gratitude.

A notre maitre et jury de thèse

Monsieur Amine BENKABBOU

***Professeur de Chirurgie Oncologique Digestive à l'Institut
National d'Oncologie de Rabat***

*Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de siéger parmi les
membres de ce jury.*

*Durant mon passage dans votre service, j'ai été subjuguée par vos qualités
humaines et professionnelles. Votre compétence et votre humanité seront pour
moi un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

J'espère que vous trouverez ici un travail à la hauteur de vos exigences.

*Veillez trouver, Cher Maitre, dans ce modeste travail, l'expression de mon
profond respect et ma sincère reconnaissance.*

A notre maitre et jury de thèse

Professeur Kaoutar ZNATI

Professeur d'Anatomie pathologique au CHU de Rabat

*Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de participer au jury de
soutenance de cette thèse.*

J'espère que vous trouverez ici un travail à la hauteur de vos exigences.

*Veillez trouver, Cher Maitre, dans ce modeste travail, l'expression de mon
profond respect et ma sincère reconnaissance.*

A Docteur Meriem BAKKAR
Médecin spécialiste en Gastro-entérologie à l'Institut
National d'Oncologie de Rabat

Je vous suis profondément reconnaissante pour votre aide, votre disponibilité et vos conseils fournis pour la réalisation de ce travail.

J'ai été touché par votre gentillesse, votre serviabilité, et votre disponibilité.

Je tiens sincèrement à vous remercier pour tous vos efforts.



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AAO	: Atteinte autre organe
ASA	: American Society of Anesthesiology
Ca 19-9	: Antigène carbohydrate
CC	: Cholangiocarcinome
CDCI	: Critères diagnostiques consensuels internationaux
CS-IgG4	: Cholangite Sclérosante à IgG4
CSP	: Cholangite sclérosante primitive
CP-IRM	: Cholangio-pancréatographie par résonance magnétique
CPP	: Canal pancréatique principal
CPRE	: Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
EUS-FNA	: Aspiration sous écho-endoscopie à l'aiguille fine
EUS-FNB	: Biopsie sous écho-endoscopie à l'aiguille fine
GC	: Glucocorticoïdes
IgG4	: Immunoglobuline G4
IgG4-RD	: Maladie liée aux IgG4
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAI	: Pancréatite auto-immune

PETscan	: Tomographie par émission de positrons
PICC	: Pancréatite idiopathique centro-canalair
PSL	: Prednisolone
PSLP	: Pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RTX	: Rituximab
TEP-18FDG	: Tomodensitométrie par émission de positrons au 18Fluoro-désoxy-glucose
TDM	: Tomodensitométrie
VBEH	: Voies biliaires extra-hépatiques
VBIH	: Voies biliaires intra-hépatiques
VBP	: Voie biliaire principale



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Schéma simplifié de la physiopathogénie de la PAI de type I (34)	8
Figure 2 : Vue à faible puissance montrant un infiltrat lymphoplasmocytaire périductal (40) 10	10
Figure 3 : Fibrose storiforme (40)	10
Figure 4 : Phlébite oblitérante (ovale). (40).....	11
Figure 5 : L'immunomarquage des IgG4 dans la PSLP (40)	11
Figure 6 : Aspect de la PAI en TDM : Pancréas saucisse et anneau hypodense périphérique (34)	20
Figure 7 : Aspect de la PAI de type 1 à l'IRM (82).....	21
Figure 8 : Caractéristiques de la PAI de type I sur l'imagerie (82).....	21
Figure 9 : Caractéristiques de la PAI de type II sur l'imagerie (82).....	22
Figure 10 : Hypertrophie parenchymateuse entourée d'un halo hypointense sur l'IRM d'une PAI de type I (82).....	23
Figure 11 : Coupe axiale pondérée en T1 montrant une dilatation biliaire intrahépatique	25
Figure 12 : Coupe axiale pondéré en T1 montrant mésentérite sclérosante. (82).....	26
Figure 13 : Cholangio-pancréato-IRM montrant une atteinte de l'arbre biliaire intra- et extrahépatique, présence de sténoses étagées diffuses sans dilatation d'amont (ref ?).....	27
Figure 14 : Image échocendoscopique d'une PAI montrant une lésion ronde et hypodense de la tête du pancréas (31).....	29
Figure 15 : Aspect échocendoscopique caractéristique d'une PAI montrant la tuméfaction de la région corporéo-caudale et les sténoses multiples du CPP.....	29
Figure 16 : Aspect échocendoscopique de la PAI de type I montrant l'épaississement hyperéchogène concentrique du CPP au centre de l'hypertrophie hétérogène de la glande	29
Figure 17 : Aspect échocendoscopique de la CS-IgG4 montrant un épaississement régulier de 3 mm de la paroi de la VBP en zone sus sténotique, à limite externe nette, fait de 2 liserés hyperéchogènes encadrant un épaississement hypoéchogène dénommé « sandwich patter	30
Figure 18 : Classification cholangiographique de la CS-IgG4 (65).....	32
Figure 19 : Aspect d'une PAI de forme pseudo-tumorale au Pet Scan montrant une fixation intense et diffuse de la glande pancréatique (43).....	34
Figure 20 : Aspect du cancer pancréatique au Pet Scan montrant une fixation intense localisée au niveau du pancréas (43).	34
Figure 21 : Aspect TEP-18FDG caractéristique de PAI de type I	34
Figure 22 : Algorithme permettant de diagnostiquer une PAI de type 1 chez des sujets présentant un ictère obstructif et/ou une hypertrophie du pancréas (38).....	39
Figure 23 : Calendrier de la corticothérapie orale standard (129)	41

Liste des tableaux

Tableau 1 : Organes affectés par les IgG4-RD (11).....	15
Tableau 2 : Caractéristiques communes de la PAI et de l'adénocarcinome canalaire pancréatique (82).....	24
Tableau 3 : Critères ICDC de la PAI de type I (34).....	38
Tableau 4 : Diagnostic de la PAI de type I (34).....	38
Tableau 5 : Comparaison des stratégies japonaise et américaine pour distinguer le PAI du cancer du pancréas (17)	93



Sommaire

Introduction	1
Rappel théorique	4
I. Historique	5
II. Epidémiologie	6
III. Physiopathologie.....	7
IV. Anatomopathologie.....	9
V. Diagnostic.....	13
1. Clinique :	13
2. Paraclinique :	18
2.1. Biologie	18
2.2. Imagerie	19
2.2.1. La tomodensitométrie	19
2.2.2. L'imagerie par résonance magnétique	21
2.2.3. Cholangiopancréatographie par résonance magnétique.....	27
2.2.4. Echo-endoscopie.....	28
2.2.5. La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique.....	32
2.2.6. La tomographie par émission de positrons au 18 Fluoro-désoxy-glucose.....	33
VI. Critères diagnostiques	35
VII. Traitement	40
1. Les corticoïdes :	40
2. Le Rituximab :	44
Matériel et Méthodes	46
Résultats	73
Discussion	83
Conclusion	103
Résumés	106
Références Bibliographiques	110



Introduction

La pancréatite auto-immune (PAI) est une forme rare de maladie pancréatique chronique inflammatoire (1) qui est de plus en plus fréquemment diagnostiquée dans le monde entier. Reconnue sous le terme de « pancréatite sclérosante », « pancréatite chronique destructrice des canaux », ou « sclérose inflammatoire chronique du pancréas » (2).

Sa pathogénie ou physiopathologie précise reste inconnue. Des mécanismes auto-immuns seraient impliqués (3).

La PAI présente plusieurs caractéristiques cliniques, sérologiques, morphologiques et histologiques (4,5), et on distingue deux phénotypes: la PAI de type I et la PAI de type II (6).

La PAI de type I fait référence à la pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire (PSLP) qui est très fréquente en Asie (7). Elle se caractérise histologiquement par un infiltrat lymphoplasmocytaire, une fibrose et une vascularite oblitérante (8)(9), et se distingue par un taux élevé d'immunoglobuline (Ig) G4 dans le sérum qui, associé à des lésions extra-pancréatiques, entre dans le cadre d'une maladie systémique liée aux IgG4 (IgG4-RD)(10). La maladie à IgG4 affecte presque tous les systèmes d'organes, y compris le foie, les voies biliaires, les reins, le péritoine et le rétropéritoine, les glandes salivaires et lacrymales et les structures vasculaires (11).

La PAI de type II n'est pas liée aux IgG4 et est un trouble spécifique du pancréas (1). Elle fait référence à la pancréatite chronique idiopathique centro-canaulaire (PICC) typiquement observée chez les jeunes patients en Europe et aux États-Unis, dont la particularité est la présence de lésions épithéliales granulocytaires à l'histologie (7). Elle est fortement associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), et n'a pas de marqueur

sérologique spécifique. Moins connue que le premier type, la PAI de type II comporte généralement un pronostic plus défavorable et une plus grande gravité de la maladie (7).

Nous nous intéresserons dans ce travail à la PAI de type I retrouvée chez nos patients et à la cholangite dysimmunitaire qui toutes deux entrent dans le cadre de la maladie à IgG4.

La présentation la plus courante de la PAI est celle d'un ictère obstructif et d'une hypertrophie du pancréas (12,13). Elle imite étroitement le cancer du pancréas lors de sa présentation initiale. Les deux maladies se présentent avec un ictère obstructif et/ou une masse pancréatique. La distinction est souvent difficile. Les données de grandes séries rétrospectives suggèrent que 2 à 5% des patients subissant une résection pancréatique pour un cancer pancréatique présumé sont atteints de PAI (14–16). Il n'est pas surprenant que certaines des premières données sur la PAI proviennent de patients qui ont subi une résection pancréatique pour un cancer pancréatique présumé. Récemment, l'enthousiasme suscité par le diagnostic de PAI a conduit à l'utilisation de corticoïdes pour traiter les patients qui finissent par avoir un cancer du pancréas. Le prix à payer pour un mauvais diagnostic de PAI est donc souvent lourd (17).

L'objectif de notre travail est de souligner l'exercice difficile auquel est confronté le clinicien afin de différencier ces deux pathologies en raison de leurs implications thérapeutiques et pronostiques très différentes.

Nous rapportons 6 cas d'authentiques pancréatites et cholangites dysimmunitaires colligés à l'Unité de Gastroentérologie et Endoscopie Digestive de l'Institut National d'Oncologie de Rabat.



Rappel théorique

I. Historique

En 1961, Sarles et ses collaborateurs (18) ont d'abord signalé un type spécifique de pancréatite sous la forme d'une sclérose inflammatoire chronique du pancréas présentant une hypergammaglobulinémie et une infiltration lymphocytaire marquée histologiquement. Puis, en 1978, Nakano et ses collaborateurs (19) ont décrit le premier cas de ce type entièrement traité par des corticostéroïdes.

En 2001, des chercheurs japonais ont signalé la relation entre la pancréatite sclérosante" et les concentrations sériques élevées d'IgG4 (10).

En 2003, d'autres chercheurs japonais ont reconnu que les résultats histopathologiques caractéristiques de la pancréatite sclérosante (c'est-à-dire la PAI de type I dans le langage courant) pouvaient également être trouvés dans les organes extrapancréatiques tels que les glandes sous-mandibulaires et les poumons (20,21).

Fondé en 2010, un nouveau concept a vu le jour en se basant sur les données anatomopathologiques (22–24), permettant de classer la PAI en deux types, PAI de type I étiqueté comme pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire (PSLP) (25) et PAI de type II étiqueté comme pancréatite idiopathique centro-canalaire (PICC) (26).

Enfin, c'est en 2012, que la dénomination "IgG4-related disease" (IgG4-RD), maladie à IgG4, a été reprise par le 1^{er} consensus international sur cette maladie systémique (27), liant les IgG4, la PAI et les lésions extrapancréatiques associées (20,28). Elle a été reconnue comme une affection à médiation immunitaire multiorganique dont la PAI de type I s'avère être une complication majeure (29).

II. Epidémiologie

La PAI est une affection qui est rare même si les évaluations précises de son incidence et de sa prévalence dans la population générale restent largement inconnues (30).

La majorité des cas de PAI ont été rapportés d'Extrême-Orient (Japon, Corée). En Occident, la maladie est trop souvent découverte sur une pièce de résection pour suspicion d'adénocarcinome de pancréas (31). En effet, Zamboni et Al rapportent plus de 26% des résections (22). Dans des séries japonaises, coréennes et italiennes de pancréatite chronique, la PAI représenterait 5-10% des cas et 11% dans une série américaine (32). Enfin, jusqu'à 40% des pancréatites idiopathiques présenteraient des signes cliniques ou biochimiques compatibles avec une PAI (33).

La PAI est plus fréquente chez les hommes (2), et atteint dans plus des deux tiers des cas des sujets de la septième décennie (31).

L'épidémiologie de la PAI de type I est mieux connue au Japon. Elle représente 96 % des cas de PAI au Japon et au moins 80 % en Occident (34).

La prévalence des IgG4-RD a été estimée à 7,7/100 000 individus (18). La fréquence du PAI parmi les cas d'IgG4-RD était de 60 % (35)

Le ratio hommes/femmes était de 2,94. L'âge moyen était de 68,1 et l'âge moyen au moment du diagnostic de 64,8 (6).

Malgré que la PAI est considérée comme une pathologie d'adulte, des cas pédiatriques ont également été décrits (31).

III. Physiopathologie

La maladie à IgG4 est une entité fibro-inflammatoire caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire, parfois éosinophile, une fibrose très particulière dite « storiform » (arciforme) et une phlébite oblitérante. La connaissance de la physiopathologie a beaucoup évolué au cours des dernières années grâce à l'étude des populations lymphocytaires dans les tissus et le sang. Les lymphocytes TH2 et les Treg qui étaient au 1^{er} plan sont supplantés par les lymphocytes T CD4+ cytotoxiques GMZA+ et les plasmablastes (formes jeunes des plasmocytes). Les lymphocytes T CD4+ cytotoxiques qui expriment les SLAMF 7, le granzymes A, l'interferon gamma, l'interleukine 1 bêta et le TGF bêta 1 prédominent dans l'infiltrat (36). Ils participent à la constitution des lésions tissulaires et de la fibrose (37) (Figure 3).

L'infiltrat plasmocytaire comporte des plasmocytes exprimant IgG4 et des plasmablastes CD19^{low} CD20⁻, CD38^{hi}, CD27⁺. Les plasmablastes interagissent avec les cellules T cytotoxiques et participent à l'entretien de la réponse immunitaire. Ils sont également retrouvés dans le sang à un taux d'autant plus élevé que la maladie est active et diminuent lors du traitement (34).

La réaction immunitaire est probablement favorisée par un terrain génétique prédisposant en réponse à un « signal danger ». L'origine du « signal danger » n'a pas été mise en évidence. L'hypothèse de lésions induites par un germe intestinal ou la modification du microbiote intestinal est évoquée. Le rôle d'*Helicobacter pylori* n'a pas été confirmé. Le rôle d'une protéine de la membrane externe d'*Escherichia Coli* est suspecté (34).

En ce qui concerne l'hypocomplémentémie observée parfois comme au cours d'autres maladies auto-immunes, elle n'est pas liée à la présence des IgG4 qui n'ont pas la capacité de se fixer sur les cellules NK par leur fragment Fc ni d'activer le complément mais probablement à la présence d'autres IgG (1 et 2) qui sont associées à la présence des IgG4.

Quoi qu'il en soit, les IgG4 n'ont aucune activité d'auto-anticorps et probablement aucun rôle dans la constitution des lésions observées dans cette maladie (34).

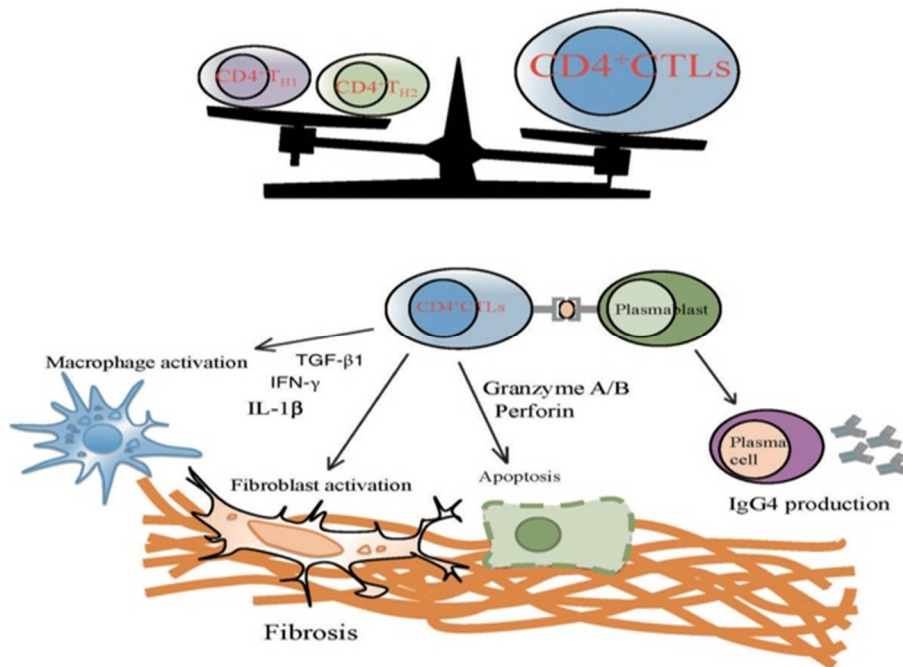


Figure 1 : Schéma simplifié de la physiopathogénie de la PAI de type I (34)

IV. Anatomopathologie

Sur le plan histologique, c'est une pancréatite chronique inflammatoire avec des critères précis qui doivent tous être observés pour affirmer le diagnostic (38).

La pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire (PSLP) a 3 caractéristiques histologiques essentielles (26,39) : un infiltrat lymphoplasmocytaire entourant de petits canaux pancréatiques interlobulaires qui ne détruit pas l'épithélium canalaire pancréatique (Figure 2) ; une fibrose tourbillonnaire, storiforme, centrée autour des canaux et des veines (Figure 3) mélangé à des cellules inflammatoires et plus importante dans le tissu adipeux péripancréatique, et une phlébite oblitérante, par le processus inflammatoire dans laquelle l'infiltrat entoure et oblitère les veines pancréatiques (40) (Figure 4). Les changements destructifs dans les canaux et les acini causés par les granulocytes infiltrés sont typiquement absents (40). Les éosinophiles sont souvent présents et parfois nombreux, mais les neutrophiles sont absents (24).

L'immunohistochimie révèle une abondance (110 cellules/champ de haute puissance) de cellules IgG4-positives (9,41) (Figure 5), retrouvé dans un contexte d'élévation sérique des IgG4 dans plus de 75 % des cas (22,42). Ceci suggère que seule la PAI de type I est la manifestation pancréatique d'une maladie systémique liée aux IgG4 (24).

La Société Japonaise de Pancréatologie a rajouté un critère mineur qui peut remplacer l'abondance de cellules marquées aux IgG4 : c'est le rapport cellules marquées par les IgG4 / cellules marquées par les IgG supérieur à 40 % (34).

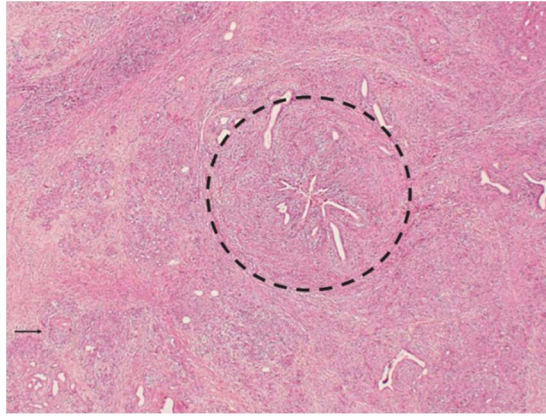


Figure 2 : Vue à faible puissance montrant un infiltrat lymphoplasmocytaire périductal (40)

(Cercle), une fibrose storiforme avec stroma cellulaire inflammatoire et une phlébite oblitérante (flèche). Notez l'épithélium canalaire intact, sans inflammation.

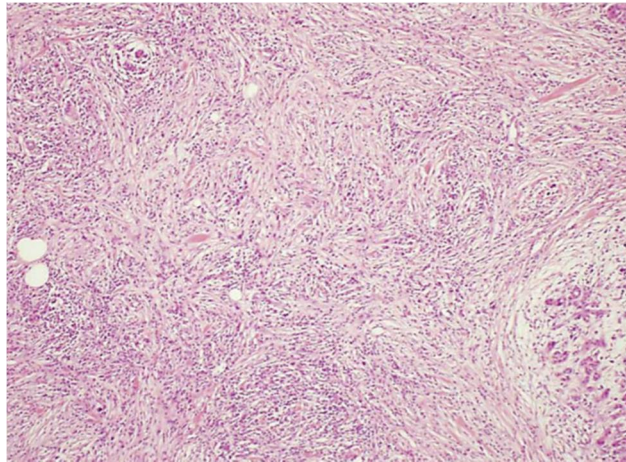


Figure 3 : Fibrose storiforme (40)

Montrant de délicates bandes courtes de collagène s'entrelaçant au hasard dans toutes les directions et se mêlant aux cellules inflammatoires ainsi qu'aux fibroblastes.

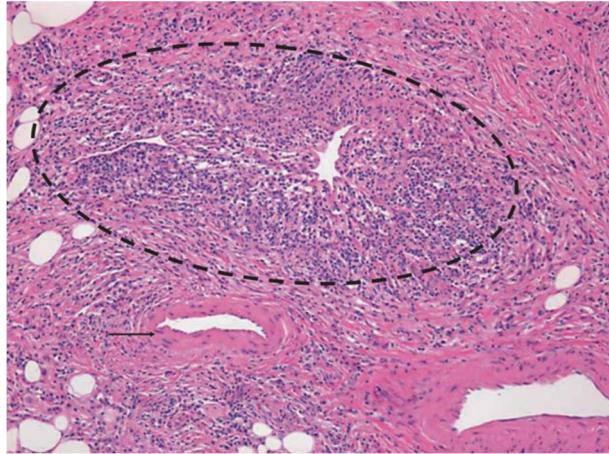


Figure 4 : Phlébite oblitérante (ovale). (40)

Infiltration inflammatoire péri et intraveineuse dense avec fibrose détruisant l'endothélium et oblitérant la lumière. Notez que l'artère voisine (flèche) est épargnée.

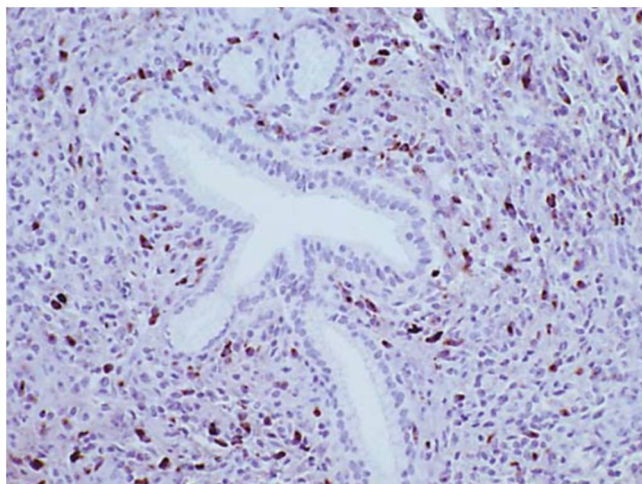


Figure 5 : L'immunomarquage des IgG4 dans la PSLP (40)

Montre une augmentation marquée (130/champ de haute puissance) de l'infiltration des plasmocytes IgG4+ périductaux.

La rentabilité et la faisabilité des prélèvements de tissu pancréatique au cours des échoendoscopies 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 ou un infiltrat lymphoplasmocytaire sur une biopsie de petite taille est faible (43). Malgré un taux de succès élevé des biopsies (44), la possibilité d'effectuer de telles techniques n'est pas encore une pratique accessible dans tous les centres de gastroentérologie (45).

Les analyses cytologiques après ponction-aspiration ne permettent pas de porter le diagnostic de PAI avec une bonne rentabilité et leur taux de succès est faible par rapport aux biopsies (46). La cytologie ne permet pas de diagnostiquer des lésions de fibrose, de veinulite oblitérative et la probabilité d'obtenir un infiltrat lymphoplasmocytaire est faible (43).

V. Diagnostic

1. Clinique :

La clinique est très variée, allant de manifestations liées à l'atteinte de la glande pancréatique telles que l'ictère, le diabète, l'insuffisance pancréatique exocrine ; jusqu'aux manifestations liées à une atteinte extra-pancréatique, présentes dans plus de 60% des cas et entrant dans le cadre de la maladie à IgG4 (43).

Le mode de révélation le plus fréquent dans la PAI de type I est l'ictère nu choléstatique, avec ou sans masse pancréatique (38), retrouvé dans 65% des cas (34). Il est lié dans la plupart des cas à une cholangite sclérosante à IgG4. Celle-ci peut toucher exclusivement la voie biliaire principale distale mais est parfois diffuse extra et intra-hépatique (34).

Un diabète sucré a souvent été observé, la majorité étant de type 2 (47,48), c'est à dire insulino-réquerant, et ce dans 20 % des cas (49). Il précède le diagnostic de PAI dans 1/3 des cas, est synchrone une fois sur deux et apparait sous corticothérapie dans 15 % des cas (34).

L'insuffisance pancréatique exocrine, définie comme une élastase fécale <100 ug/g et/ou une stéatorrhée détectable cliniquement (50), est plus rare que dans la pancréatite chronique calcifiante. Elle est estimée à 40 %. En cas de « vieille » PAI de type I (présence de calcifications intra-parenchymateuses ou de calculs intracanalaires dans 7 % des cas), elle est retrouvée dans 60 % des cas (51).

Plus rarement, la maladie se révèle par crises de pancréatites graves différentes de la pancréatite aiguë classique (52) ou par des douleurs pancréatiques chroniques invalidantes qui ne cèdent qu'à la morphine (34). La pancréatite aiguë a été diagnostiquée en présence de deux des trois critères

suivants : douleur abdominale, lipase sérique > 3 fois la limite supérieure de la normale, imagerie suggérant une pancréatite aigüe.

Un amaigrissement est parfois observé, lié à l'insuffisance pancréatique exocrine et/ou au diabète présent dans 65 % des cas (34). Une altération de l'état général est possible mimant un processus néoplasique (53–56).

La maladie peut aussi rester asymptomatique pendant plusieurs années et sera donc de découverte fortuite à l'imagerie dans 15% des cas (34).

La maladie à IgG4 est une affection à médiation immunitaire multiorganes (29) dont la pancréatite auto-immune de type I est la localisation la plus fréquente (80 % des cas) mais d'autres localisations peuvent lui être associées de manière synchrone ou métachrone (34). Ces atteintes sont liées à l'élévation sérique des immunoglobulines en général et des IgG4 en particulier. Tous les organes atteints ont les mêmes caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques (52), Par ordre de fréquence, on peut observer :

Tableau 1 : Organes affectés par les IgG4-RD (11)

Organes	Caractéristiques cliniques et pathologiques	Incidences (en %)
Pancréas	Pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire (PAI de type I)	40 – 60
Canal biliaire	Cholangite sclérosante	20 – 40
Vésicule biliaire	Cholécystite sclérosante acalculée	
Foie	Cholangite sclérosante, pseudotumeur inflammatoire, hépatite lobulaire	5
Colon	Colite ulcéreuse	5 pour le type I 15 – 30 pour le type II
Rein et Uretère	Néphrite tubulointerstitielle, Glomérulopathie membranaire, Pseudotumeur inflammatoire	10 – 30
Rétropéritoine et Mésentère	Fibrose rétropéritonéale, Mésentérite sclérosante	10 – 20
La prostate	Prostatite	
Système nerveux central	Hypophysitis, Pachyméningite sclérosante	
Glandes lacrymales et Orbité	Dacryoadénite sclérosante chronique, Pseudotumorale inflammatoire	20 – 30
Glandes salivaires	Sialadénite sclérosante chronique (tumeur de Kuttner), Maladie de Mikulicz	40 – 50
Thyroïde	Thyroïdite de Riedel	
Poumon	Pseudotumeur inflammatoire, Pneumonie interstitielle	10 – 30
Système cardiovasculaire et Aorte	Periaortitis, Anévrisme de l'aorte abdominale	2 – 10
Médiastin	Médiastinite sclérosante	
Sein	Mastite sclérosante	
Ganglion lymphatique	Lymphadénopathie avec ou sans caractéristiques similaires à la maladie de Castleman	25 – 60

- **Maladies associées: rarement présentes mais elles facilitent le diagnostic**

La PAI peut être associée à d'autres maladies auto-immunes dont la fréquence est diversement appréciée (2). Parmi les associations, deux doivent être particulièrement connues.

- Cholangite Dysimmunitaire

Au cours de la PAI, une cholestase est souvent présente. Elle peut être due à une simple compression de la voie biliaire principale (VBP) par une atteinte pancréatique céphalique (2). Plus fréquemment, elle est due à une atteinte spécifique et inflammatoire de la VBP et/ou des voies biliaires intra-hépatiques (VBIH) (57–63).

La cholangite sclérosante liée aux IgG4 (CS-IgG4), ou cholangiopathie auto-immune est un type de cholangite sclérosante (CS) liée à des niveaux élevés d'IgG4 sériques en raison de mécanismes inconnus (64).

La CS-IgG4 est incluse dans la catégorie des IgG4-RD (65) avec atteinte simultanée de plusieurs organes. Le pancréas étant le premier organe atteint, il est rapporté que la CS-IgG4 est associée à la PAI dans 90% des cas (66). Inversement, la CS-IgG4 est observée chez 39 % des patients atteints de PAI de type I (67).

Cependant, certains cas de CS-IgG4 n'impliquent pas d'autres organes (64): c'est la CS-IgG4 isolée, retrouvée dans environ 10% des cas (68).

Son diagnostic nécessite une combinaison de critères d'imagerie biliaire, de sérologique, d'histopathologie et de concomitance avec une maladie liée aux IgG4 (69).

La CS-IgG4 ressemble souvent à une tumeur biliaire maligne et à d'autres cholangiopathies sclérosantes (66).

Les résultats anatomopathologiques associés aux CS-IgG4 sont distincts et permettent de poser un diagnostic précis (70–72). Comme les autres maladies liées aux IgG4, la CS-IgG4 se caractérise par une triade composée de

l'infiltration lymphoplasmocytaire dense, de la phlébite oblitérante et de la fibrose interstitielle storiforme (66). Cependant, il est difficile d'obtenir des tissus adéquats des voies biliaires en préopératoire, et l'analyse anatomopathologique fournit donc rarement des preuves de diagnostic (73).

- Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Cette association entre les MICI et la PAI pose problème dans le sens où on ignore si c'est l'atteinte pancréatique qui cause la MICI ou le contraire (2).

L'insuffisance pancréatique exocrine au cours de la PAI peut concourir à la malabsorption (74). 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 %) (75). Il n'y a pas d'association claire entre la localisation et l'activité de la MICI d'une part et les manifestations pancréatiques d'autre part. Ces faits pourraient justifier la réalisation systématique d'endoscopies digestives haute et basse avec biopsies systématiques chez tous les malades ayant une pancréatite aiguë ou chronique considérée comme idiopathique ou suspecte d'être une PAI chronique (2).

D'un autre côté, l'atteinte pancréatique est considérée comme une manifestation extra-intestinale des MICI (75,76). Sa fréquence dépend de la manière dont elle est cherchée. Le taux d'amylase est élevé dans environ 15 % des cas de MICI mais cette élévation est rarement d'origine pancréatique (2).

Le diagnostic différentiel de la pancréatite aiguë avec une atteinte médicamenteuse due aux Dérivés Salycilés ou à l'Azathioprine d'une part et avec une pancréatite d'origine biliaire en cas de maladie de Crohn iléale d'autre part s'avère être particulièrement difficile (2).

2. Paraclinique :

2.1. Biologie

La PAI de type I est associé à une variété d'anomalies sérologiques (8). Au premier plan, on note dans 60 à 85 % des cas une augmentation des enzymes de la cholestase (parfois fluctuante, ce qui doit alors attirer l'attention). La lipasémie est modérément ou très modérément élevée dans 50 % des cas. Elle est très rarement supérieure à trois fois la normale (34).

L'élévation du taux d'IgG4 sérique est la clé du diagnostic. Lorsque le taux est élevé $> 1,35$ g/l, la sensibilité de cette anomalie est de 75 % et sa spécificité est de 93 % pour la différencier du cancer du pancréas (77). Au seuil de 2,70 g/l, critère retenu par le consensus international, la spécificité est de 99 % mais la sensibilité n'est plus que de 53 % (34). Autrement dit, la moitié des PAI de type I sont séronégatives ou ne sont pas associées à un taux d'IgG4 suffisamment élevé pour permettre d'écarter le principal diagnostic différentiel qu'est l'adénocarcinome pancréatique (34). L'IgG4 est donc un marqueur caractéristique mais non pathognomonique et ne peut donc pas à lui seul poser le diagnostic de PAI type I (77). A noter que des concentrations réduites de l'immunoglobuline A et de l'immunoglobuline M ont également été détectées chez les patients présentant des taux élevés d'IgG4 (78).

La PAI de type I s'accompagne aussi d'un titre élevé de γ globuline (≥ 2 g/dl), l'immunoglobuline G (≥ 1800 mg/dl) et de facteur rhumatoïde (79). La positivité des anticorps anti-nucléaires est de 40 % et celle des autres anticorps de 10 à 30 %, et les valeurs du complexe immunitaire sérique reflétaient également l'activité de la maladie. L'antigène CA19-9 est élevé chez 50% des sujets, probablement en raison de la cholestase plutôt que d'un processus malin (52).

La diminution des fonctions exocrines et endocrines ont été constatées dans 66 % et 51 % des cas, respectivement (48).

2.2. Imagerie

L'imagerie joue un rôle essentiel dans l'évaluation de la PAI en caractérisant le parenchyme pancréatique, le canal pancréatique principal (CPP), les ganglions lymphatiques péripancréatiques et le tissu adipeux (80). L'imagerie pancréatique en coupe de la PAI notamment la tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), tout en incluant une séquence de cholangio-IRM et wirsungographie par IRM, permet de visualiser le parenchyme pancréatique ainsi que la totalité du trajet canalaire (34).

2.2.1. La tomодensitométrie

La tomодensitométrie (TDM) est souvent la première modalité et la plus couramment utilisée (81), et peut être utilisée pour classer les modifications de la morphologie du pancréas comme diffuses, focales ou multifocales, ainsi que pour détecter les anomalies extrapancréatiques observées dans la tête, le cou et la poitrine (82).

L'hypertrophie diffuse du pancréas est la constatation la plus fréquente (81,83) (50 % des cas) : l'hypertrophie et la perte des structures lobulaires entraînent l'apparition caractéristique du pancréas « saucisse » (tête du pancréas > 3 cm, queue du pancréas > 2 cm d'épaisseur) (34,82). Le parenchyme pancréatique peut présenter une hypodensité aux phases artérielle et veineuse (84) qui devient isodense (ou hyperdense, en raison de la fibrose) dans la phase tardive (85,86). On constate dans 50 % des cas aussi l'existence d'un anneau périphérique hypodense sous capsulaire qui est presque pathognomonique (Figure 6) (34).

En deuxième position, on retrouve un signe moins typique : c'est l'hypertrophie focale de la tête du pancréas avec sa prise de contraste retardée (34,81,83).

La présence de calcifications, de collections liquidiennes qui correspondent à des pseudo-kystes rétentionnels, d'une atrophie globale ou focale sont possibles, retrouvés dans 5 à 10 % des cas et n'écartent pas le diagnostic de PAI (34).

Des signes parenchymateux inquiétants qui font évoquer un cancer sont également possibles et compliquent encore le problème diagnostique : une masse hypodense lors de l'injection de contraste est possible dans une authentique PAI. Lorsqu'il y a une dilatation du CPP (exceptionnellement > 5 mm) en amont ou une atrophie, ceci est très inquiétant. Il peut en résulter, en cas d'ictère, une double dilatation biliaire et pancréatique en amont d'une masse céphalique hypodense qui devient alors typique d'un cancer du pancréas, *a priori* résecable, et donc le plus souvent opéré. Une thrombose de la veine splénique ou du confluent mésentérico-portal est également possible mais moins gênante pour la prise en charge car elle conduit toujours à un prélèvement à visée cyto-histologique pour documenter le type de cancer et programmer une chimiothérapie permettant de redresser le plus souvent mais pas toujours le diagnostic (34).

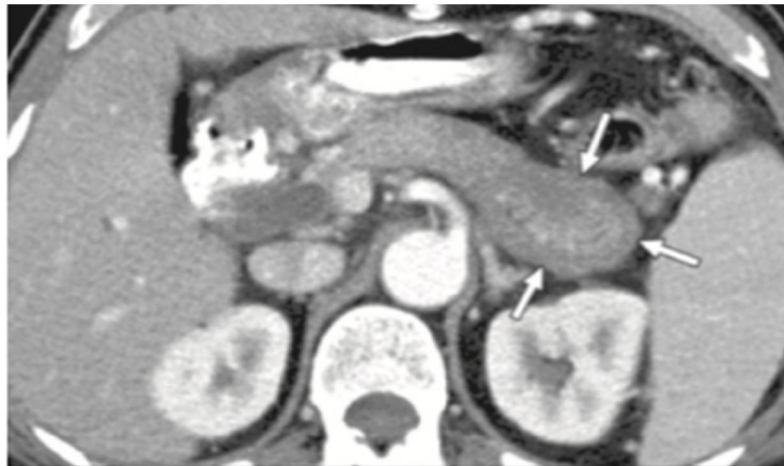


Figure 6 : Aspect de la PAI en TDM : Pancréas saucisse et anneau hypodense périphérique (34)

2.2.2. L'imagerie par résonance magnétique

Les modifications du parenchyme pancréatique peuvent être appréciées sur l'IRM et comprennent l'hypertrophie de toute la glande entière ou l'hypertrophie focale se présentant comme une masse, et les anomalies du signal focal ou diffus du pancréas vues sur plusieurs séquences d'imagerie IRM (82).

L'hypertrophie pancréatique diffuse et la perte de la morphologie lobulaire de la glande sont les manifestations les plus classiques et les plus courantes de la PAI (Figure 7). On peut aussi retrouver une augmentation focale et un mélange d'hypertrophie focale et diffuse, qui se manifestent à nouveau dans 57% des cas (87,88) (Figure 8).

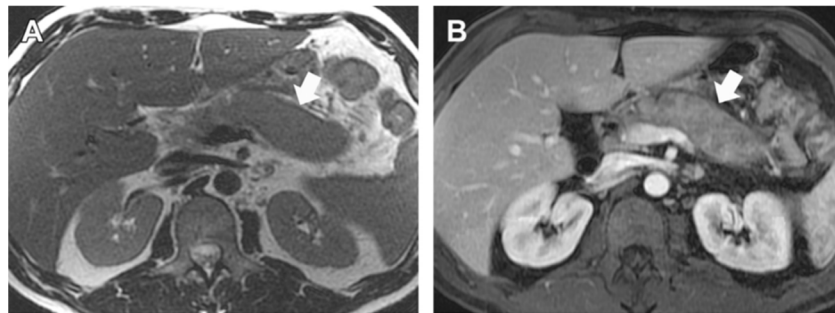


Figure 7 : Aspect de la PAI de type 1 à l'IRM (82).

L'image axiale pondérée T2 montre un pancréas agrandi avec perte de l'aspect normal de plumes et d'un aspect de saucisse (flèche, A). On observe une hypo-accatuation diffuse sur l'image post-contraste pondérée T1 (flèche, B)

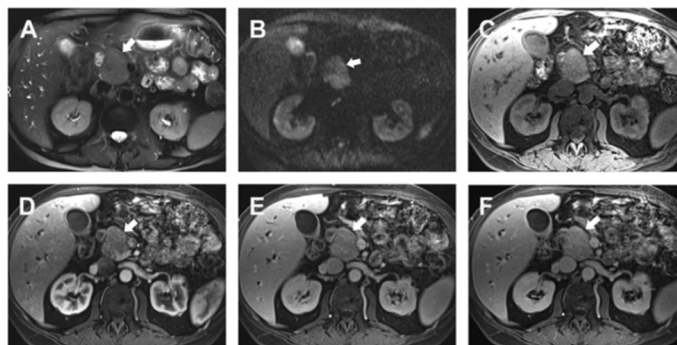


Figure 8 : Caractéristiques de la PAI de type I sur l'imagerie (82).

L'image axiale pondérée T2 montre une masse focale dans la tête du pancréas (flèche, A). La masse montre une diffusion restreinte sur la distance-temps (b 5 800 s/mm²) (flèche, B). La masse est hypointense par rapport à l'intensité du signal du foie sur l'image pondérée en T1 avant contraste (flèche, C) et montre une hypo-accentuation sur l'image post-contraste en phase artérielle pondérée en T1 (flèche, D). On observe un rehaussement progressif sur les images en phase veineuse et en phase retardée (flèches, E, F).

En cas d'absence d'hypertrophie pancréatique, retrouvée chez 14 % des patients, les anomalies de signal seront les seules découvertes parenchymateuses (87–89) (Figure 9).

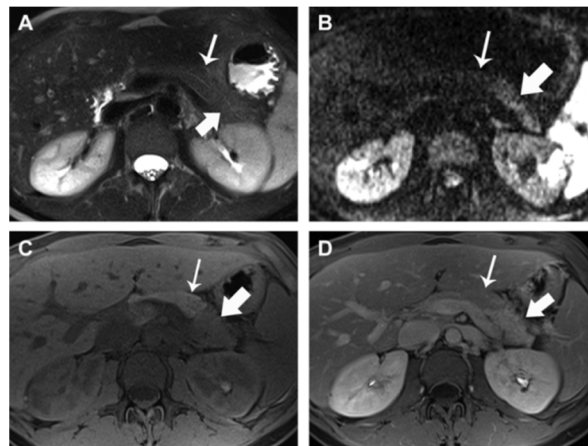


Figure 9 : Caractéristiques de la PAI de type II sur l'imagerie (82).

L'image axiale pondérée T2 montre une légère hyperintensité de la queue du pancréas (flèche épaisse, A) et une diffusion restreinte (flèche épaisse, B) par rapport au signal normal dans le corps du pancréas (flèche fine, A) et l'absence de restriction de diffusion (flèche fine, B). Il y a une diminution correspondante du signal dans la queue pancréatique sur l'image précontrastée pondérée T1 (flèche épaisse, C) avec un rehaussement retardé (flèche épaisse, D) par rapport au parenchyme normal (flèches fines, C, D).

Le schéma de l'amélioration post-contraste est une caractéristique clé pour le diagnostic de la PAI. Le parenchyme affecté reste hypointense dans la phase artérielle précoce après l'administration du contraste et présente une augmentation progressive sur la phase veineuse et retardée en raison de la présence de fibrose (84,88) (Figures 10 et 11).

L'infiltration du tissu adipeux entourant le pancréas par des cellules inflammatoires peut entraîner le signe classique du halo sur l'IRM (88) (Figure 10). Cependant, les plans adipeux péripancréatiques sont souvent normaux ou présentent un brin de graisse minimale (90).

D'autres observations péripancréatiques de la PAI sont relativement rares et comprennent l'infiltration de gros vaisseaux ou des pseudo-kystes, présents dans 11 % et 8 % des cas de PAI, respectivement (88).

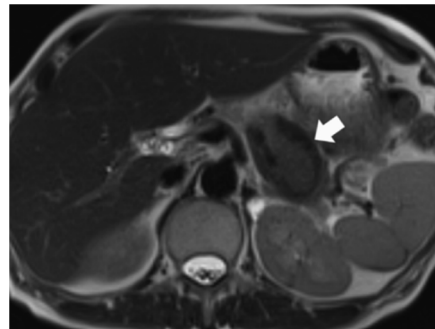


Figure 10 : Hypertrophie parenchymateuse entourée d'un halo hypointense sur l'IRM d'une PAI de type I (82).

L'adénocarcinome canalaire pancréatique peut présenter une séquence similaire et est toujours pris en compte dans le diagnostic différentiel de la PAI focale (91). Dans ce cas, un faisceau d'arguments peut être nécessaire pour établir un diagnostic et une exérèse chirurgicale pourra même être pratiquée dans les cas équivoques. Aussi, devant la présence d'un envahissement vasculaire ou d'une calcification pancréatique, le diagnostic d'adénocarcinome canalaire pancréatique doit être évoqué (81,84).

Le tableau 2 compare les caractéristiques communes de la PAI et de l'adénocarcinome canalaire pancréatique (82).

Tableau 2 : Caractéristiques communes de la PAI et de l'adénocarcinome canalaire pancréatique (82)

	PAI	Adénocarcinome canalaire pancréatique
Évaluation du TDM		
État du parenchyme	Lésion diffuse mais peut être focale	Lésion focale
Implication du canal pancréatique principal	Sans dilatation du CPP en amont	Dilatation importante du CPP en amont
Présence d'un bord ou d'un halo en forme de capsule de faible atténuation	Peut être présent	Non applicable
Amélioration du contraste	Retardée	Faible amélioration p/r aux tissus environnants
Invasion vasculaire	Peu fréquent	Fréquent
Évaluation de l'imagerie IRM		
Signal de l'IRM Ou Séquence de l'amélioration post-contraste sur l'IRM	Hypointense sur T1, augmentation minimale sur T2 avec amélioration retardée du parenchyme	Hypointense sur T1 et variable sur T2 avec hypoenhancement
Traitement	Résolution avec les corticoïdes	Chirurgie et/ou chimiothérapie

•Les manifestations spécifiques à la PAI de type I

La PAI de type I et la PAI de type II présentent plusieurs signes radiologiques communs ce qui rend la différenciation difficile entre les deux. Les manifestations extra-pancréatiques, lorsqu'elles sont présentes, orientent le diagnostic. Elles sont spécifiques au type I, et entrent dans le cadre des IgG4-RD (82).

Les lésions des voies biliaires sont le deuxième site le plus fréquent d'implication dans les IgG4-RD après le pancréas (92–94). Jusqu'à 80% des cas de PAI de type I peuvent présenter des lésions hépatobiliaires. La partie pancréatique du canal cholédoque est le plus souvent impliquée lorsqu'elle est associée à une PAI en raison d'un œdème pancréatique, et ce n'est pas considéré comme une implication extra-pancréatique (95). L'infiltration des plasmocytes IgG4 positifs entraîne un épaississement canalaire qui se traduit par des rétrécissements, des irrégularités, des sténoses et des dilatations en amont le long de l'arbre biliaire (Figure 11). La vésicule biliaire peut également être impliquée, ce qui se traduit généralement par une diminution de l'intensité du signal sur les images pondérées en T2 et un retard dans l'amélioration post-contraste (91,96).

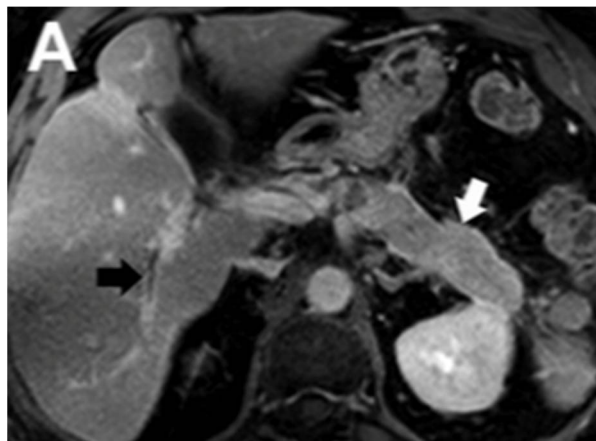


Figure 11 : Coupe axiale pondérée en T1 montrant une dilatation biliaire intrahépatique (flèche noire) due à une sténose du canal biliaire commune (82).

L'atteinte de la tête et du cou est relativement courante dans les PAI type I ou les IgG4-RD (97). L'atteinte des glandes salivaires, lacrymales, thyroïdiennes et pituitaires ainsi que les lésions orbitales, sino-nasales et laryngées sont parmi les manifestations de la tête et du cou les plus fréquemment signalées (97).

Bien que peu fréquente (98), l'atteinte des poumons peut être classée en 4 groupes et peut s'accompagner de lymphadénopathies hilaires et médiastinales. Les 4 catégories distinctes d'atteinte pulmonaire comprennent les opacités massives, les opacités de verre dépoli, les opacités alvéolaires/interstitielles et les opacités broncho-vasculaires (92,99).

De multiples structures abdominales et pelviennes peuvent être impliquées chez les patients atteints de PAI de type I (92,96). Une atteinte rénale peut être observée chez 35 % des patients, principalement au niveau du cortex rénal (100).

La fibrose rétropéritonéale est observée dans jusqu'à 20 % des cas se présentant sous forme d'une masse fibrotique qui peut envelopper les structures adjacentes, y compris les uretères et l'aorte (101,102). Les lésions péri-aortiques ont des marges irrégulières, présentent une amélioration tardive à l'IRM et peuvent être associées à une dilatation aortique et à des anévrysmes (103,104).

Bien que peu fréquente, la fibrose inflammatoire du mésentère intestinal (ou mésentérite sclérosante) peut aussi être retrouvée (voir Figure 12). L'IRM peut aider pour son diagnostic différentiel avec le carcinome en montrant les plans graisseux préservés qui entourent les vaisseaux mésentériques (82).

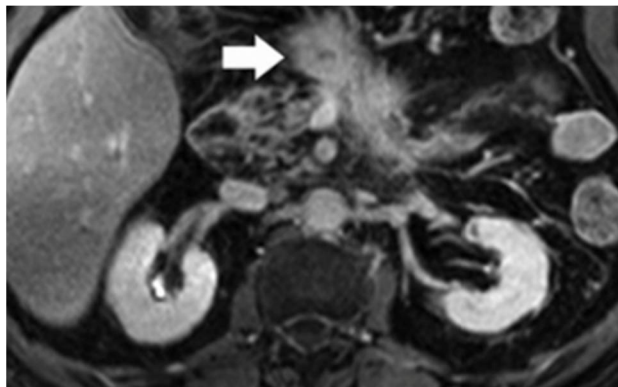


Figure 12 : Coupe axiale pondéré en T1 montrant mésentérite sclérosante. (82).

2.2.3. Cholangiopancréatographie par résonance magnétique

La cholangiopancréato IRM est utilisée pour fournir une évaluation supplémentaire du CPP et diagnostiquer une éventuelle atteinte biliaire (82).

Dans la moitié des cas, on retrouve y des signes canaux typiques qui orientent le diagnostic. Le CPP est rétréci de façon diffuse, voir absent sur plus d'1/3 de la glande (> 5 cm de longueur) sans dilatation d'amont ou avec une dilatation modérée < 5 mm. L'existence de sténoses multiples sans dilatation d'amont est aussi considéré comme signe spécifique (34) (Figure 13). Il faut noter qu'une dilatation significative du CPP avec une coupure brusque peut être un signe d'adénocarcinome canalaire du pancréas (105), d'où l'importance d'une bonne interprétation des clichés.

On note aussi des signes indéterminés tel le rétrécissement focal du CPP sans dilatation d'amont ou avec une dilatation modérée d'amont < 5 mm (34).

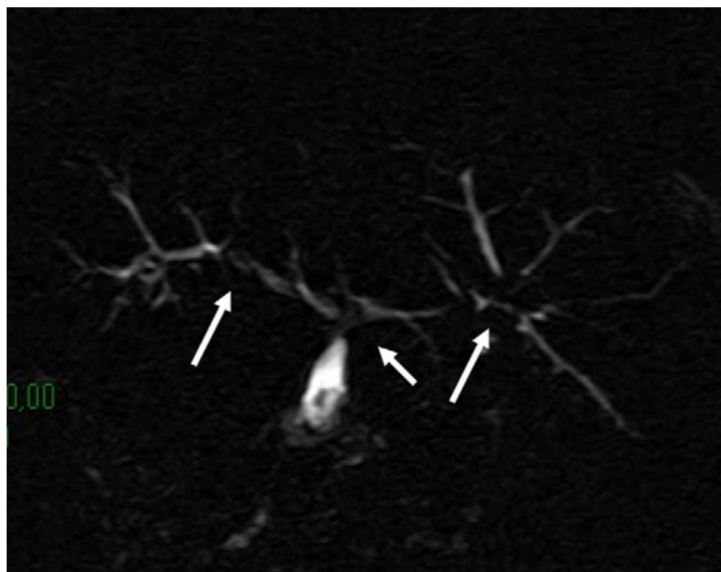


Figure 13 : Cholangio-pancréato-IRM montrant une atteinte de l'arbre biliaire intra- et extra-hépatique, présence de sténoses étagées diffuses sans dilatation d'amont (ref ?)

D'un autre côté, la cholangio-IRM aide à éliminer les différents diagnostics différentiels de la PAI avec une spécificité très élevée. Elle montre la présence d'un signe de pénétration du canal et d'un signe de glaçon (rétrécissement lisse et conique du canal pancréatique amont) dans les masses inflammatoires du pancréas (89,106,107) et une dilatation en amont du CPP ainsi qu'une coupure brutale permettant le diagnostic de l'adénocarcinome canalaire pancréatique (91,106).

Finalement, la cholangio-IRM joue un rôle important dans le suivi et l'évaluation de la réponse au traitement, et ce en contrôlant la résolution des modifications canales, qui peuvent être plus faciles à évaluer que les modifications parenchymateuses (82).

2.2.4. Echo-endoscopie

L'écho-endoscopie permet une visualisation détaillée du parenchyme et des canaux pancréatiques ainsi que des voies biliaires extra-hépatiques (VBEH) (31) (Figure 14). Le diagnostic de PAI peut être fortement évoqué en écho-endoscopie par la recherche de signes clés : la ductite et la cholangite. Ces derniers restent difficiles à objectiver car cet examen est très opérateur-dépendant (34).

La ductite ou « Penetrating sign » est une image qui associe le remaniement du calibre du CPP (Figure 15 et 16), alternant des segments où il est sténosé (sténose longue) mais encore repérable, collabé, et des segments où il est normal voir dilaté (> 3 mm mais < 5 mm de diamètre); associé à l'épaississement hyperéchogène ou hypoéchogène de sa paroi. Cette image caractéristique est fréquemment retrouvée dans la PAI, avec une sensibilité et une spécificité très élevées (> 90 %). Elle est très rarement perçue dans l'adénocarcinome pancréatique (34).

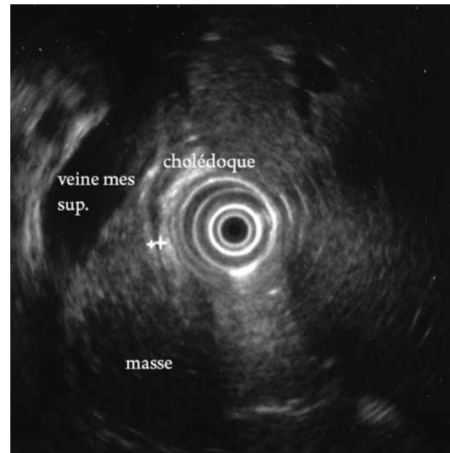


Figure 14 : Image échocendoscopique d'une PAI montrant une lésion ronde et hypodense de la tête du pancréas (31).

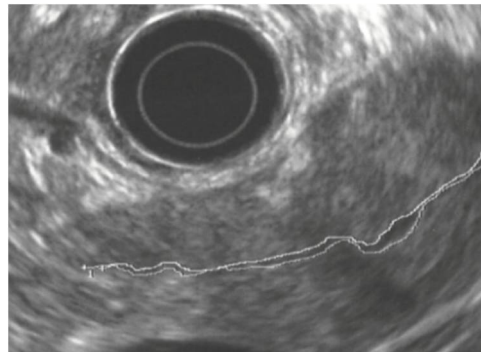


Figure 15 : Aspect échocendoscopique caractéristique d'une PAI montrant la tuméfaction de la région corporeo-caudale et les sténoses multiples du CPP



Figure 16 : Aspect échocendoscopique de la PAI de type Im montrant l'épaississement hyperéchogène concentrique du CPP au centre de l'hypertrophie hétérogène de la glande

Le deuxième signe évocateur est la cholangite, qui apparaît à l'écho-endoscopie sous forme d'un épaissement supérieur à 1 mm de la paroi de la VBP (Figure 17). Quand cet épaissement dépasse 2 mm, il est hautement évocateur d'une PAI de type I.

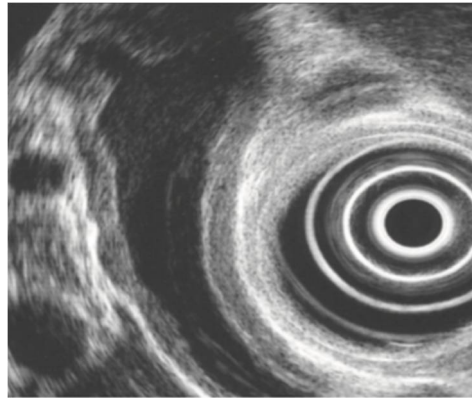


Figure 17 : Aspect échographique de la CS-IgG4 montrant un épaissement régulier de 3 mm de la paroi de la VBP en zone sus sténotique, à limite externe nette, fait de 2 liserés hyperéchogènes encadrant un épaissement hypoéchogène dénommé « sandwich patter »

L'œdème hypoéchogène péri-glandulaire sous-capsulaire est aussi un signe très spécifique, mais n'est observé que dans 25 % des cas de PAI (34).

Le parenchyme pancréatique est le plus souvent hypoéchogène, hétérogène, à contours bosselés. Cette hétérogénéité, bien que quasi constante, n'est pas spécifique de la PAI car elle est également retrouvée d'autres types de pancréatite primitive et dans les pancréatites obstructives notamment de nature tumorale (34).

L'écho-endoscopie pancréatique à visée diagnostique s'est enrichie du prélèvement échocardiographiquement guidé à l'aiguille fine (EUS-FNA ou EUS-FNB), avec étude cytologique et histologique (34). EUS-FNA ou FNB est devenue la norme actuelle pour le prélèvement de masses pancréatiques (108), remplaçant le prélèvement percutané échocardiographiquement ou scanographiquement guidé (34).

Cependant, Iwashita et al (109) et Kanno et al (110) ont souligné les performances modestes de la biopsie à l'aiguille de calibre 19 ou 22, avec une sensibilité de 43 à 80 % selon les critères diagnostiques consensuels internationaux (109,110). D'autre part, des données récentes indiquent que la biopsie laparoscopique ou la biopsie percutanée peut fournir un meilleur rendement diagnostique (93 %) par rapport à la EUS-FNA (72 %) (111).

Plus récemment, la biopsie à fine aiguille (FNB) a été mise au point afin de surmonter certaines des limites de l'EUS-FNA. Di Maio et al (112) ainsi que Kandel et Al (113) ont démontré un rendement diagnostique plus élevé en utilisant l'aiguille EUS-FNB par à une aiguille EUS-FNA standard, et ce avec un nombre moindre de passage (112,113). Le rôle de cette aiguille dans le diagnostic de la PAI n'a pas été étudié (114).

L'écho-endoscopie de contraste s'avère aussi très intéressante pour le diagnostic de la forme pseudo tumorale de la PAI, qui se manifeste par une prise de contraste homogène de la masse parallèle au parenchyme avoisinant. Ce qui élimine facilement l'adénocarcinome pancréatique qui est plutôt hypo-vasculaire dans 95% des cas (34).

2.2.5. La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

La CS-IgG4 présente diverses caractéristiques cholangiographiques similaires à celles du cancer du pancréas, du cholangiocarcinome (CC) et de la cholangite sclérosante primitive (CSP) (115).

La cholangioscopie (Spyglass, Boston Scientific) permet de visualiser directement les lésions des voies biliaires et aide à obtenir des échantillons de biopsie et de faire la part entre les différents diagnostics différentiels.

Nakazawa et al a classé les caractéristiques des CS-IgG4 en quatre types en fonction de l'aspect cholangiographique, la localisation des sténoses et le diagnostic différentiel (Figure 18) (116).

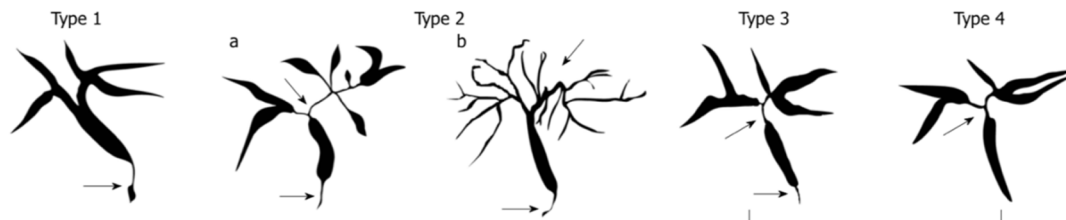


Figure 18 : Classification cholangiographique de la CS-IgG4 (65).

Notons que les types 1, 2 et 3 de CS-IgG4 sont souvent associés à une PAI (117). Cependant, lorsque la CS-IgG4 se produit de manière isolée, le type 4 est le plus fréquent, imitant la tumeur de Klatskin (68).

Notons aussi que la présence d'une sténose segmentaire suggère un CC (65).

La CPRE était couramment utilisée dans le diagnostic des CS-IgG4, avec une sensibilité et une spécificité de 45% et 88%, respectivement (118), la rendant peu fiable pour confirmer à elle seule le diagnostic de CS-IgG4 et imposant la mise en route d'autres examens complémentaires pour la différencier des autres lésions similaires. De plus, c'est un examen très invasif avec une morbidité non négligeable. L'utilité de la CPRE a donc été limitée aux situations dans lesquelles une intervention à visée thérapeutique, comme la pose d'un stent, est nécessaire (119).

2.2.6. La tomographie par émission de positrons au 18 Fluoro-désoxy-glucose

La tomographie par émission de positrons au 18Fluoro-désoxy-glucose repose sur l'injection du 18Fluoro-désoxy-glucose, qui se fixe électivement sur les foyers d'hypermétabolisme. En cas de PAI, il a été démontré que le traceur se fixait sur l'ensemble de la glande pancréatique et non focalement sur la lésion (43), aboutissant à une fixation intense diffuse de la glande pancréatique au PETscan, contrairement au cancer pancréatique ayant une fixation intense localisée (Figure 19 et 20) (120–122).

De plus, le PETscan permet de visualiser les autres organes atteints (dans le cadre des PAI de type I) avec mise en évidence de plusieurs foyers d'activité sur les sites privilégiés d'atteintes extra-pancréatiques (glandes salivaires, thyroïde..) (Figure 21) (43).

La fixation du traceur sur l'ensemble de la glande et sur les organes extra-pancréatiques de prédilection sont donc deux arguments forts de PAI permettant d'éliminer le diagnostic de cancer (43).

En plus de son intérêt pour le diagnostic de PAI, le Petscan permet aussi de «monitorer » l'activité de la maladie. Il témoigne de l'évolution de la maladie, en corrélation avec la réponse clinique et la sérologie, en montrant une diminution de l'intensité de fixation des lésions (120–122).

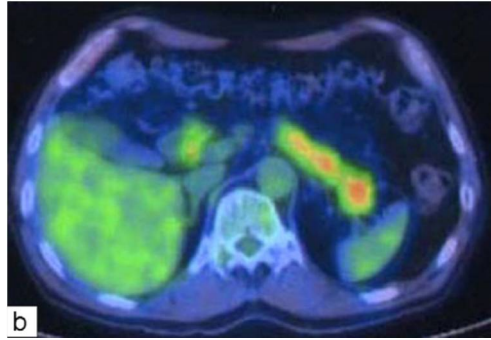


Figure 19 : Aspect d'une PAI de forme pseudo-tumorale au Pet Scan montrant une fixation intense et diffuse de la glande pancréatique (43).

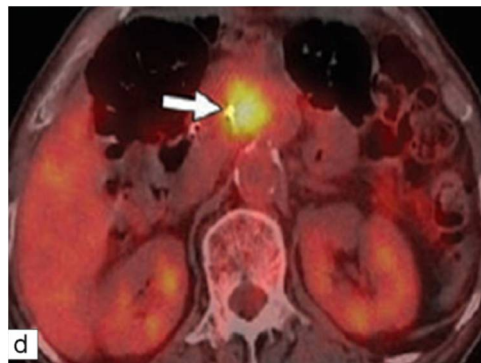


Figure 20 : Aspect du cancer pancréatique au Pet Scan montrant une fixation intense localisée au niveau du pancréas (43).

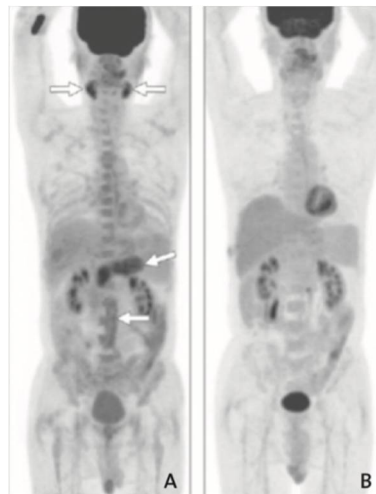


Figure 21 : Aspect TEP-18FDG caractéristique de PAI de type I
Montrant la fixation diffuse du pancréas et des organes extra-pancréatique (glandes salivaires et fibrose rétropéritonéale) (34).

VI. Critères diagnostiques

Le diagnostic de la PAI reste un diagnostic difficile. Au cours des deux dernières décennies, on a assisté à l'apparition de plusieurs critères diagnostiques, en Asie, en Europe, en Espagne, se distinguant par leurs variables (38).

Les critères diagnostiques proposés par les Sociétés Japonaise et Coréenne de Gastroentérologie en 2002, 2006 étaient fondés sur des anomalies morphologiques (augmentation de la taille de la glande, disparité de calibre du canal de Wirsung), des anomalies sérologiques (élévation des gamma-globulines ou la présence d'auto-anticorps) et des lésions histologiques (infiltrat lymphoplasmocytaire et fibrose pancréatique) (123,124). Cependant, dans les séries occidentales (Europe et États-Unis), des différences épidémiologiques et cliniques étaient observées chez des patients suspects de PAI (43). En 2006, la Mayo Clinic a édité des critères diagnostiques de la PAI à partir de données de patients ayant une forme PSLP aboutissant aux critères HISORt (53).

Malgré les progrès faits dans le domaine de la PAI et l'évolution et la révision des différents critères diagnostiques proposés, ces critères n'ont pas pu être unifiés pour plusieurs raisons (38).

La première raison étant la paraclinique. Par exemple, la CPRE est couramment utilisée pour l'investigation de l'ictère cholestatique au Japon et constitue un critère obligatoire dans les critères japonais (125). Cependant, pour la même symptomatologie, les endoscopistes occidentaux évitent d'injecter le canal pancréatique de peur de provoquer une pancréatite, et la PAI en Occident est donc diagnostiqué sans avoir recours à la CPRE (38).

Aussi, le diagnostic formel de la PAI est un diagnostic histopathologique nécessitant une expertise anatomopathologique et des macro-fragments, si bien que théoriquement, il n'est affirmé qu'après qu'un anatomopathologiste expert ait étudié une pièce opératoire de résection pancréatique ce qui signifie qu'il y a eu une erreur de diagnostic par les cliniciens et chirurgiens en charge du patient (34). Cette erreur de diagnostic qui conduit à opérer des patients suspects à tort d'être atteints d'un cancer du pancréas n'est pas exceptionnelle puisque toutes les équipes chirurgicales expertes ont publié un taux de résection pancréatique blanche (pas de tumeur ni de cancer) de 6 à 10 % (126). Les PAI pseudo-tumorales représentent 25 % de ces pancréatectomies erronées (34).

Pour unifier ces différents algorithmes, et proposer des critères diagnostiques où l'histologie complète de la PAI ne serait pas indispensable, l'Association Internationale de Pancréatologie a publié en 2011 dans le journal *Pancreas*, les critères diagnostiques de la PAI, élaborés par une réunion de consensus international qui s'est tenue en 2010, au Japon (38). On les dénomme les Critères Diagnostiques Consensuels Internationaux (ICDC) de la PAI (34).

Les objectifs des ICDC pour la PAI sont de développer des critères qui peuvent être appliqués dans le monde entier, en tenant compte des différences marquées dans les modèles de pratique clinique, pour diagnostiquer en toute sécurité la PAI et éviter les erreurs de diagnostic du cancer du pancréas. Les ICDC pour la PAI ont été élaborés après examen des critères existants, notamment Japanese Pancreas Society (JPS) (2002, 2006, 2011) (125), HISORT (2006, 2009) (53,127), coréen (2007) (123), asiatique (2008) (124), Mannheim (2009) (38), et italien (2003, 2009) (32).

1. Critères diagnostiques ICDC de la PAI de type I

On distingue 5 critères (38) :

- 1) Les critères d'imagerie pancréatique
 - a) Parenchymateux (P)
 - b) Canalaires (C)
- 2) Les critères sérologiques (S)
- 3) L'atteinte d'autres organes (AAO)
 - a) Histologiques
 - b) Radiologiques
- 4) Les critères histologiques pancréatiques (H)
- 5) La réponse à la corticothérapie (Rt)

On distingue deux niveaux de preuve : le niveau 1 et le niveau 2 :

Par exemple, le critère 1P désigne l'aspect typique parenchymateux de l'imagerie en coupe, et 1S le taux sérique d'IgG4 $>$ à 2,70 g/l, alors que le critère 2S désigne un taux sérique d'IgG4 $>$ à 1,35g/l, mais $<$ à 2,70g/l.

Ceci permet de classer le diagnostic de PAI de type I en diagnostic certain ou en diagnostic vraisemblable (34). Ces critères et les modalités du diagnostic sont résumés dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3 : Critères ICDC de la PAI de type I (34)

Critères ICDC	Niveau 1	Niveau 2
P Signes parenchymateux	Pancréas saucisse Prise de contraste retardée	Hypertrophie segmentaire ou focale Prise de contraste retardée
C Signes canaux	Sténose longue unique > 1/3 de la longueur du CPP Sténoses multiples du CPP Pas de dilatation d'amont	Sténose segmentaire ou focale du CPP Pas de dilatation d'amont ou < 5mm
S : Sérologie	Taux d'IgG4 > 2N (>2,70g/l)	Taux d'IgG4 : 1-2N
AAO : Atteinte d'autres organes	Sténoses des VBIH, ou de la VBP proximale et distale Fibrose rétropéritonéale	Syndrome de Mikulicz Atteinte rénale radiologique Biopsies de la région papillaire
H : Histologie	3 critères	2 critères
Rt : Réponse à la corticothérapie	Guérison ou amélioration importante de la PAI (S, P, C) et clinique	Guérison ou amélioration importante de la PAI (S, P, C) et clinique

Tableau 4 : Diagnostic de la PAI de type I (34)

Diagnostic	Base du diagnostic	Imagerie	Preuves collatérales
PAI type 1 certaine	Histologie	Typique (1P) ou Indéterminée (2P)	PSLP démontrée : 3 critères H de niveau 1
PAI type 1 certaine	Imagerie	Typique (1P)	N'importe quel critère niveau 1 ou 2
PAI type 1 certaine	Imagerie	Indéterminée (2P)	2 critères de niveau 1 ou 1 critère de niveau 1 et 2D
PAI type 1 certaine	Réponse à la corticothérapie	Indéterminée (2P)	1 S ou 1 AAO + Rt ou 1C + 2S ou 2 AAO Ou 2H +Rt
PAI type 1 vraisemblable		Indéterminée (2P)	2 S ou 2 AAO ou 2H + Rt

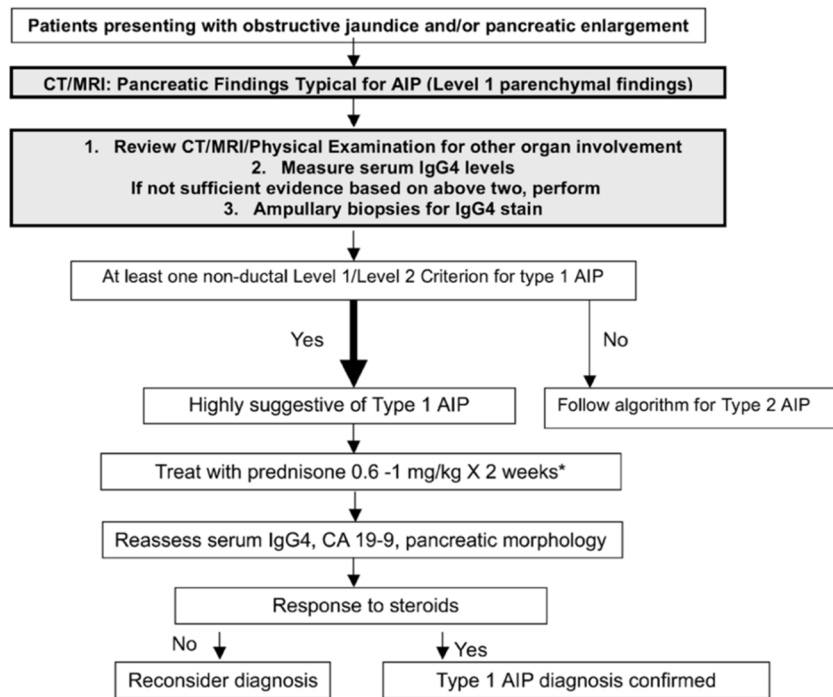


Figure 22 : Algorithme permettant de diagnostiquer une PAI de type 1 chez des sujets présentant un ictère obstructif et/ou une hypertrophie du pancréas (38)

Ce schéma montre un enchaînement permettant de diagnostiquer une PAI de type I avec une hypertrophie diffuse typique du pancréas à la TDM et à l'IRM (résultats parenchymateux de niveau 1).

VII. Traitement

Le consensus international recommande les glucocorticoïdes (GC) comme thérapie de première ligne pour les IgG4-RD (128). La principale indication d'un traitement aux corticoïdes est la présence de symptômes (129) avec un accord inter-expert de 94 % sur une dose de 30 à 40 mg/jour de Prednisolone pendant 2 à 4 semaines. Compte tenu du taux élevé de récurrence de ce traitement et de sa toxicité élevée à moyen et long terme, le consensus recommande l'utilisation d'agents d'épargne des corticoïdes, tels que le Méthotrexate, la Cyclosporine et l'Azathioprine, bien que l'accord entre experts sur ce point ne soit que de 46% (128).

Lors de la première rechute, la plupart des équipes utilisent les immunosuppresseurs en association avec une corticothérapie identique à celle utilisée dans la phase initiale. Il en est de même en cas de rechute précoce au cours de la décroissance de la corticothérapie initiale. C'est l'Azathioprine qui est le plus utilisé, mais la preuve de son efficacité comme celle des autres molécules immunosuppressives (Méthotrexate, Mycophénolate mofetil, Cyclophosphamide) n'est pas démontrée pour diminuer le taux de rechute ultérieure après l'arrêt de la corticothérapie (34).

1. Les corticoïdes :

1.1. Posologie et durée

Le traitement standard de la PAI est l'administration de corticoïdes par voie orale, généralement indiqué pour les cas symptomatiques et est exceptionnellement appliqué pour les cas présentant des difficultés diagnostiques (129). Le schéma de traitement standard par stéroïdes oraux est le

suivant : une dose initiale de Prednisolone de 0,4-0,6 mg/kg/jour pendant 2-4 semaines, réduite de 5 mg/j toutes les 1-2 semaines jusqu'à 10-15 mg/jour, puis progressivement réduite à une dose d'entretien de 2,5-5 mg/jour sur une période de 2-3 mois (Figure 23) (130). Le traitement d'entretien par des corticoïdes à faible dose réduit mais n'élimine pas le risque de rechute. Selon les directives de 2010 pour la PAI de type I, après un traitement d'entretien de 6 à 12 mois, il est recommandé de réduire progressivement le traitement et de l'interrompre (130). Cependant, les lignes directrices actuelles recommandent un traitement d'entretien aux corticoïdes à faible dose (5 mg/jour) pendant 2 à 3 ans pour réduire le taux de rechute (<30 %) (131).

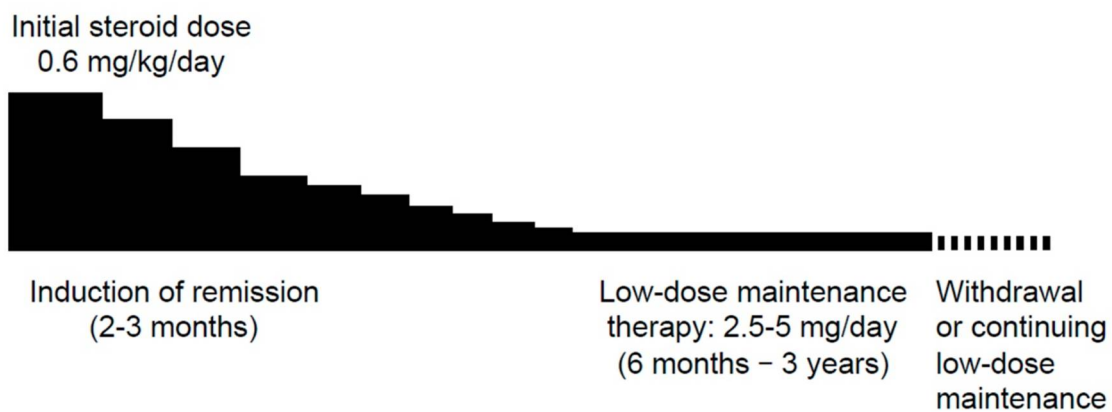


Figure 23 : Calendrier de la corticothérapie orale standard (129)

1.2. Réponse au traitement

Plus de 90 % des patients répondent au traitement aux corticoïdes dans un délai d'un mois, et la plupart dans un délai de deux semaines (129). La majorité des patients atteints de PAI répondent au traitement aux corticoïdes, avec des taux de réponse de 97 à 100 % (132–134), agissant sur les manifestations pancréatiques et extra-pancréatiques (38).

La corticothérapie entraîne la normalisation des marqueurs sérologiques, y compris les IgG4. Les IgG4 sériques (135–141), les IgE (142), le récepteur soluble de l'interleukine 2 (143) et les éosinophiles du sang périphérique (142), les cellules B à mémoire (144) et les cellules Th2 à mémoire (145) ont été signalés comme biomarqueurs de l'activité des PAI type I et des IgG4-RD. En particulier, un niveau élevé d'IgG4 sérique de base (137,138,141,146) et d'IgE (142) est considéré comme un marqueur prédictif de rechute.

Cette réponse peut être détectée dans les études d'imagerie comme une normalisation du parenchyme pancréatique élargi un mois après le début du traitement aux corticoïdes (134) et souvent dans les deux semaines (86-100%) (134,147). Par conséquent, une première étude d'imagerie est recommandée dans les 2 semaines suivant le début du traitement aux corticoïdes (49). Habituellement, 3 à 6 mois après le début de la corticothérapie, l'épaisseur du pancréas hypertrophié a diminué de 60-70% par rapport à la phase de prétraitement (148).

La TEP-18FDG est une modalité appropriée pour visualiser la réponse aux corticoïdes des lésions systémiques associées à la PAI sur une seule vue du corps entier, et évaluer le niveau d'inflammation des PAI (129).

L'écho-endoscopie peut être utilisée pour visualiser la réponse aux corticoïdes dans le parenchyme pancréatique, ainsi que les observations canalaire (149).

Une réponse aux corticoïdes peut donc être reconnue dans diverses modalités d'image et est répertoriée comme une condition diagnostique optionnelle ; il s'agit donc d'un test diagnostique critique pour les cas où un diagnostic définitif de PAI ne peut être atteint (129). Ainsi, la réponse aux corticoïdes facilite le diagnostic des cas de PAI atypiques, en particulier ceux qui ont des taux d'IgG4 sériques normaux (150). Cependant, comme la corticothérapie est efficace contre les pseudotumeurs inflammatoires du foie

(151,152) et du poumon (153) liées aux IgG4, il peut donc diagnostiquer une PAI imitant un cancer pancréatique avec des métastases à distance (152).

1.3. Rechute :

Bien que le traitement par GC soit considéré comme une option thérapeutique de première ligne, le taux élevé de rechute est également connu (23%-52%), surtout lorsque la corticothérapie est suspendue (35,56).

En cas de traitement par corticoïdes à faible dose ou d'arrêt du traitement, l'incidence de récurrence de la PAI est élevée (24-52%). Il est donc nécessaire de recourir à une thérapie d'entretien aux corticoïdes à long terme et/ou à des agents d'épargne des corticoïdes (Immunomodulateurs et Rituximab). Les corticoïdes jouent un rôle essentiel dans le diagnostic et le traitement de la PAI (129).

Les IgG4-RD répondent rapidement au traitement par GC, mais des rechutes sont observées chez jusqu'à 50 % des patients dans les trois ans, non seulement après l'arrêt des GC, mais aussi la diminution progressive de la dose (154,155). Cette courbe caractéristique de rechute-rémission représente un défi clinique majeur car elle augmente le risque de dommages irréversibles aux organes dus à des poussées répétées d'inflammation des tissus. Les prédicteurs de la rechute au début de la rémission comprennent l'atteinte de plusieurs organes, l'hyperéosinophilie, des taux sériques élevés d'IgG4 ou d'IgE, et l'augmentation des cellules B mémoires après une rémission induite par la GC (156–158). Lorsque ces facteurs de pronostic négatifs sont présents, des GC à faible ou moyenne dose et les immunosuppresseurs sont généralement administrés pour maintenir la rémission (124,155,159,160).

Le caractère diffus de l'atteinte pancréatique est considéré comme un facteur de risque de rechute dans le dernier consensus international de 2016

(161). L'ictère est également un facteur de risque de rechute établi, puisque la rechute est observée deux fois plus souvent (56 % *versus* 25 %), lorsqu'il est présent au moment du diagnostic (34). Seuls les types II, III et IV de l'atteinte biliaire de la CS-IgG4 sont prédictifs du risque de rechute (161). L'atteinte de plus de 2 autres organes touchés par les IgG4-RD est également prédictive du risque de rechute (161).

2. Le Rituximab :

Le Rituximab (RTX), un anticorps monoclonal anti-CD20, représente une stratégie prometteuse pour éviter les poussées des IgG4-RD car il conduit à une rémission clinique rapide en épuisant les lymphocytes B qui ont été liés à l'activité de la maladie et à la fibrose tissulaire, comme les plasmablastes et les cellules B à mémoire (162–164). En particulier, les plasmablastes – les précurseurs des plasmocytes – se développent dans le sang périphérique des patients ayant des IgG4-RD actives, diminuent après une rémission induite par le RTX et réapparaissent en cas de rechute de la maladie (165,166). L'administration périodique de RTX chez les patients présentant un risque de poussée peut donc empêcher la réexpansion des plasmablastes circulants et la récurrence de la maladie (167).

La fréquence, la posologie et la durée optimale du traitement n'ont pas été clairement définies (168,169). Lorsqu'il est utilisé comme thérapie d'entretien, le RTX est souvent administré au moment de la poussée de la maladie. Il a été rapporté qu'une seule perfusion de RTX 1000 mg administrée tous les 6 mois est efficace, suggérant que des doses de RTX plus faibles que celles utilisées auparavant (perfusion de 1000 mg à répéter après 15 jours), pourraient être aussi efficaces pour maintenir le contrôle de la maladie. L'intervalle de 6 mois entre les perfusions a été choisi sur la base des données rapportées sur la

reconstitution des cellules B et sur les rechutes des IgG4-RD survenant en moyenne 7 mois après le RTX (170,171). La dose de 1000 mg, d'autre part, a été choisie pour éviter toute réactions de hypersensibilité au RTX (167).



***Matériel
et
Méthodes***

1. Objectifs de l'étude :

- Savoir quand évoquer le diagnostic de PAI et CS-IgG4 malgré leur présentation peu spécifique.

- Tenter de faire la distinction entre pancréatite et cholangite auto-immunes et cancer du pancréas d'un côté ; CS-IgG4 et cholangiocarcinome d'un autre ; malgré leurs similitudes clinique, biologique et radiologique, afin d'éviter des résections chirurgicales lourdes et inutiles.

2. Cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patients atteints de PAI ou de CS-IgG4 ; ayant été suivis au sein de l'Unité de Gastro-entérologie et Endoscopie Digestive du Service de Chirurgie Oncologique Digestive à l'Institut National d'Oncologie de Rabat, durant une période allant de Mai 2018 à Aout 2020.

3. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude :

-Tous les patients adressés à l'Institut National d'Oncologie pour prise en charge d'un cancer bilio-pancréatique et pour lesquels sur des arguments cliniques, biologiques, radiologiques ou histologiques, le diagnostic de PAI ou de CS-IgG4 a été retenu.

-Tous les patients ayant un diagnostic de PAI ou CS-IgG4 sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et/ou histologiques.

4. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de notre étude les patients dont le dossier était incomplet ou inexploitable.

5. Recueil et analyse des données :

- Les données démographiques des patients, l'évaluation des scores OMS et ASA ainsi que les renseignements cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été collectés à partir des dossiers médicaux des malades, des décisions de RCP et des comptes rendus opératoires.
- Les patients et/ou leurs familles ont été contactés par téléphone pour complément d'information concernant les examens biologiques et/ou radiologiques fait à titre externe.
- Les résultats des données radiologiques ont été obtenus du Service de Radiologie de l'Institut National d'Oncologie.
- Les données histologiques ont été recueillies à partir des comptes rendus anatomopathologiques du Service d'Anatomie Pathologique du CHU Ibn Sina.
- Des consultations de suivi ont été programmées pour tous les patients pour surveiller l'évolution de la maladie.

6. Fiche d'exploitation

Une fiche d'exploitation, incluant toutes les données citées précédemment, a été établie pour chaque patient. Voir exemplaire ci-dessous.

Fiche d'exploitation

- **Âge**
- **Sexe**
- **Antécédents :**
 - Personnels : médicaux, chirurgicaux, toxiques
 - Familiaux
- **Score OMS, Score ASA, Poids**
- **Renseignements cliniques :**
 - Signes physiques : Ictère, Fièvre, Amaigrissement, Asthénie
 - Signes fonctionnels : Douleur, Prurit, Diarrhée, Vomissement
- **Explorations biologiques :**
 - IgG4
 - BT, BD, BI
 - ASAT, ALAT, PAL, GGT
 - Ca19-9, ACE
 - TP
- **Modalités d'imagerie :**
 - Échographie abdominale
 - TDM abdominale ou TDM abdomino-pelvienne
 - IRM
 - Écho-endoscopie
 - CPRE
- **Données anatomopathologiques**
- **Protocole thérapeutique**
- **Suivi :**
 - Amélioration : * Clinique
 - Biologique : IgG4 + Bilan hépatique
 - Morphologique : Écho-endoscopie bilio-pancréatique, TDM abdominale, IRM ou Bili-IRM
 - Rechute

Observations :

Sur 7 patients suivis au sein de notre formation, un patient a été exclu pour dossier incomplet et 6 patients répondaient à nos critères et ont été inclus dans l'étude.

➤ Observation 1 :

Monsieur S.B, âgé de 18 ans, sans antécédents pathologiques, OMS 0 et ASA 1.

Poids = 70 kg.

Hospitalisé à l'Institut National d'Oncologie pour prise en charge d'un ictère cholestatique.

Le patient présentait des épigastralgies tenaces irradiant vers le dos, suivies par l'apparition progressive d'un ictère cholestatique avec urines foncées, selles décolorées et prurit généralisé. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'un amaigrissement estimé à 12 kg en 1 mois.

L'examen clinique retrouvait un ictère cutanéomuqueux et une sensibilité épigastrique sans masse palpable.

Sur le plan morphologique :

- Une échographie abdominale retrouvait une dilatation de la VBP mesurant 16 mm avec obstacle du bas cholédoque avec un pancréas d'aspect hypoéchogène.

- Une TDM abdominale objectivait une hypertrophie diffuse du pancréas avec un aspect hétérogène de la région céphalique, une dilatation VBP et VBIH et une distension de la vésicule biliaire.

- Une Bili-IRM révélait une dilatation de la VBP à 18 mm en amont d'un processus nodulaire inter-duodéno-pancréatique de 16 x 19 mm de faible signal en T2 et en diffusion et prenant le contraste de façon intense et précoce ; ainsi qu'une dilatation modérée des VBIH et des canaux biliaires. Le pancréas était de taille normale et de signal homogène. Cet aspect évoquait le diagnostic d'ampullome vaterien.

- Une CPRE retrouvait une sténose filiforme du 1/3 inférieur du canal cholédoque avec une légère dilatation sus-sténotique. Au cours de cette intervention, une prothèse biliaire a été posée et un prélèvement biopsique du bas cholédoque a été effectué.

- Une écho-endoscopie bilio-pancréatique a été réalisée et révélait un pancréas hypoéchogène aréolaire de façon diffuse et homogène dans son ensemble, sans lésion focale et avec hypertrophie de la tête du pancréas, et ce en faveur d'une pancréatite diffuse. Une cytoponction a été réalisée.

Sur le plan histologique, l'analyse du prélèvement retrouvait des remaniements inflammatoires subaigus et chroniques non spécifiques sans signe de malignité.

- Sur le plan biologique, on retrouvait une augmentation des paramètres suivants :

Paramètres	IgG4	BT	BD	BI	GGT	PAL	ASAT	ALAT	Ca 19-9	ACE
Valeurs	0,102 g/L	335 mg/L	242 mg/L	93 mg/L	45 U/L	233 UI/L	65 UI/L	64 UI/L	89 UI/L	5,21 ng/mL

Au cours de la RCP, la relecture de l'imagerie évoquait une pancréatite d'origine auto immune.

Un traitement par corticoïdes (Prednisone) à raison de 40mg/j (soit 0.6mg/Kg/j) a été instauré pendant 4 semaines puis dégression 5 mg par semaine.

→ Suite à la corticothérapie :

- Une amélioration clinique a été observée au bout de 3 semaines avec régression de l'ictère et disparition du prurit.
- En fin de traitement, une TDM de contrôle en fin de traitement a été réalisée montrant un pancréas de taille normale, de contours réguliers et sans lésion focale avec des VBP, VBIH, VBEH non dilatées.
- Une normalisation du bilan biologique a également été objectivée en fin de traitement :

Paramètres	BT	BD	BI	GGT	PAL	ASAT	ALAT	CA 19-9
Valeurs	5 mg/L	2 mg/L	3 mg/L	32 U/L	106 UI/L	17 UI/L	38 UI/L	9,6 UI/L

Le patient est actuellement asymptomatique sous surveillance clinique, biologique et radiologique régulière avec un recul de 15 mois.

➤ **Observation 2 :**

Monsieur A.E, âgé de 58 ans, ayant comme antécédent un cannabisme chronique sévère, OMS 0 et ASA 1. Poids : 62Kg.

Le patient présentait un ictère cholestatique évoluant depuis 15 jours.

L'examen clinique retrouvait un ictère cutanéomuqueux et une sensibilité abdominale diffuse.

Sur le plan morphologique :

- Une échographie abdominale retrouvait un processus tissulaire de la tête du pancréas mesurant 4,5cm avec dilatation de la VBP à 18mm et des VBIH. Le Wirsung était dilaté.

- Une TDM abdomino-pelvienne montrait une importante dilatation de la VBP mesurée à 24mm et des VBIH sans syndrome de masse scanno-décelable. Le pancréas avait un aspect tuméfié avec perte de ses lobulations, rehaussé de façon homogène, associé à une infiltration de la graisse péri-pancréatique. Le Wirsung était fin. Cet aspect était en faveur d'une pancréatite auto-immune.

Le patient a été opéré avec réalisation d'une double dérivation avec biopsie du processus pancréatique.

Sur le plan histologique, l'analyse du prélèvement biopsique retrouvait une pancréatite chronique sans lésion tumorale

Le patient a été ensuite adressé à l'Institut National d'Oncologie pour complément de prise en charge.

L'examen clinique retrouvait un patient subictérique avec une discrète sensibilité de HCD.

- Sur le plan biologique :

Paramètres	IgG4	BT	BD	BI	GGT	PAL	ASAT	ALAT
Valeurs	1,450 g/L	87 mg/L	66 mg/L	21 mg/L	132 U/L	332 UI/L	135 UI/L	144 UI/L

Le protocole thérapeutique consistait en l'administration de corticoïdes (Prednisone) à raison de 60 mg/j (1mg/kg/j) pendant 4 semaines puis dégression 5 mg par semaine.

Suite à la corticothérapie :

- Amélioration clinique avec disparition de l'ictère et des douleurs abdominales
- TDM abdominale de contrôle sans anomalies. Disparition de la dilatation des voies biliaires et de l'aspect tuméfié du pancréas.
- Bilan biologique :

Paramètres	BT	BD	BI	GGT	PAL	ASAT	ALAT
Valeurs	11,50 mg/L	3,50 mg/L	8 mg/L	240,80 U/L	325,10 UI/L	39,70 UI/L	81,30 UI/L

Le patient est actuellement en cours de dégression de sa corticothérapie.

➤ **Observation 3 :**

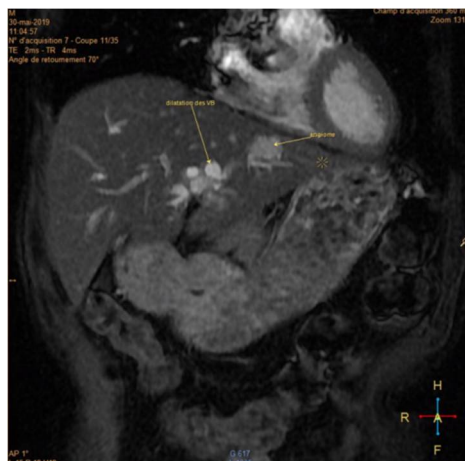
Monsieur B.A, âgé de 70 ans, sans antécédents pathologiques notables.
OMS 1, ASA1, Poids : 50 Kg

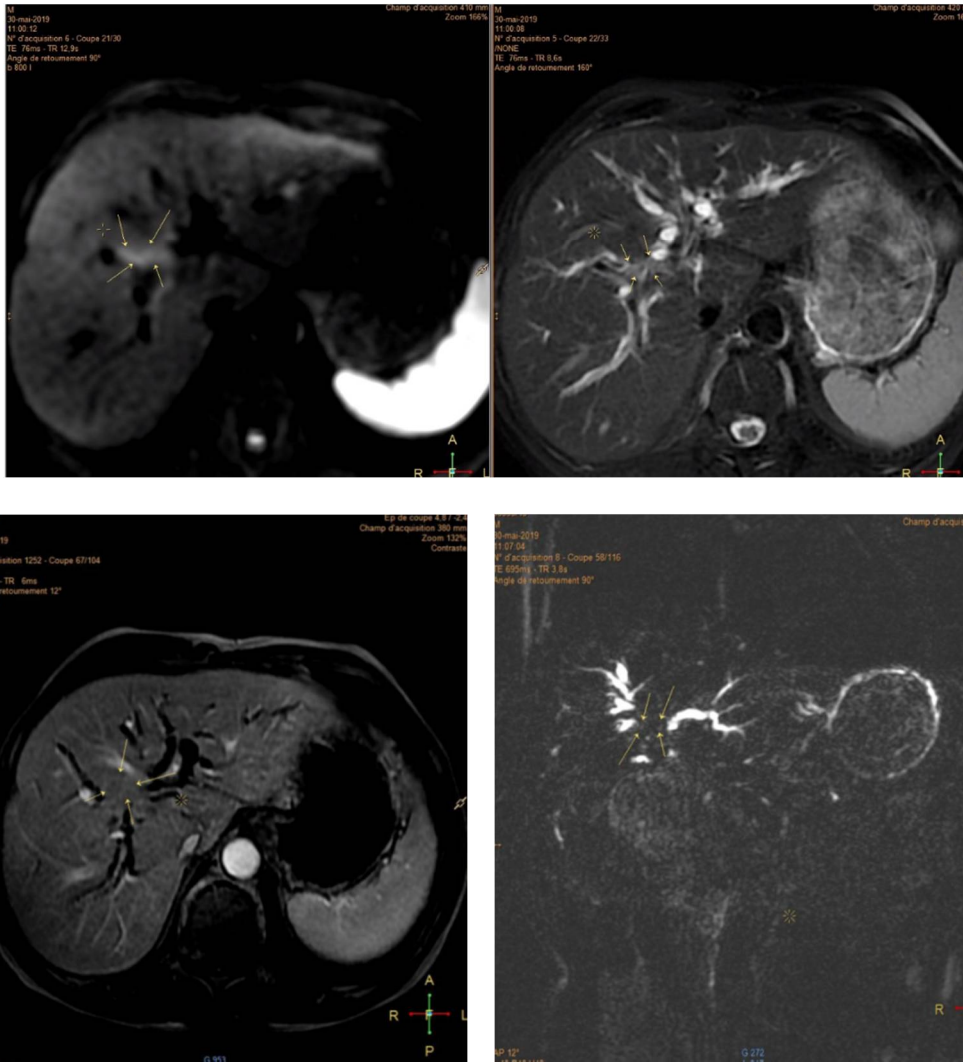
Le patient présentait un ictère cholestatique accompagné de prurit généralisé.

Sur le plan morphologique :

- Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne objectivait un processus lésionnel du canal hépatique commun, hypodense et régulier, de rehaussement homogène après injection de produit de contraste, mesurant 15 mm et étendu à la convergence hilare et aux canaux biliaires secondaires, avec dilatation des VBIH en amont. Cet aspect évoquait un cholangiocarcinome, ainsi que des nodules hépatiques faisant évoquer des angiomes.

- Une Bili-IRM montrait un processus lésionnel de la convergence hilare supérieure, qui apparaissait en iso-signal en T1 et T2 et en hypersignal sur la séquence en diffusion, se rehaussait de façon hétérogène sur le temps tardif. Les VBIH étaient dilatées en amont de ce processus. Des lésions du dôme et du foie gauche, probablement en rapport avec des localisations secondaires, ont aussi été retrouvées.





Le patient a été ensuite adressé à l'Institut National d'Oncologie pour prise en charge d'un cholangiocarcinome avec métastases hépatiques

Une échographie abdominale a été réalisée en repérage pour la biopsie des lésions hépatiques et a confirmé le caractère bénin de ces lésions (angiomes hépatiques).

Sur le plan clinique l'ictère avait régressé spontanément lors de son admission à l'Institut National d'Oncologie.

Sur le plan biologique :

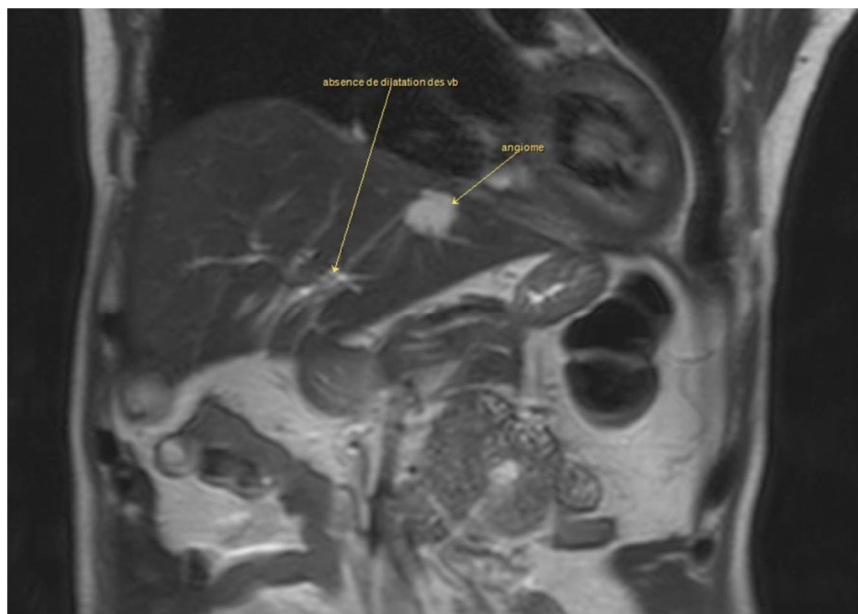
Paramètres	IgG4	BT	BD	BI	GGT	PAL	ASAT	ALAT	Ca19-9
Valeurs	1,350 g/L	6 mg/L	3 mg/L	3 mg/L	239 U/L	268 UI/L	38 UI/L	66 UI/L	< 2 UI/mL

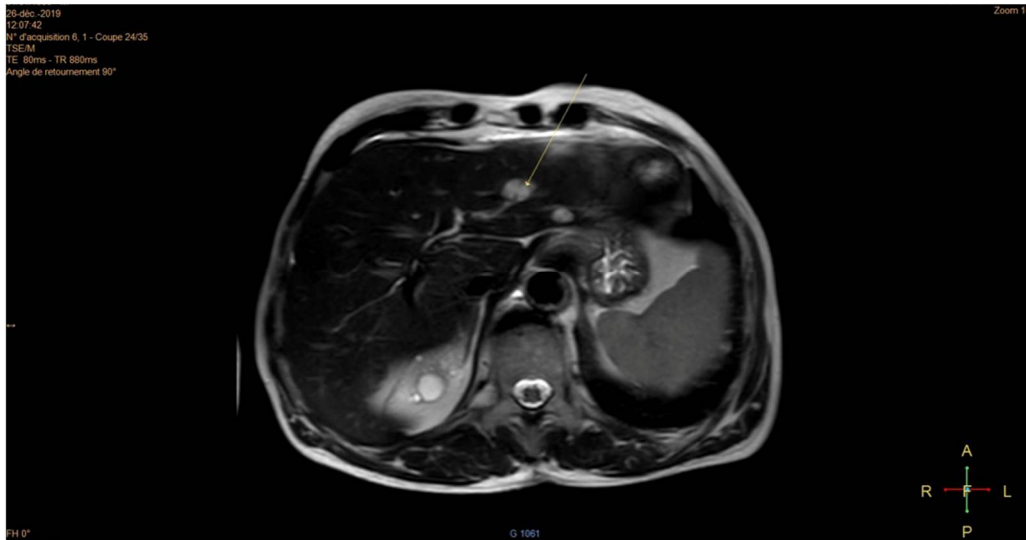
Avec ces données biologiques, en tenant compte de l'évolution clinique et après relecture de l'imagerie en RCP, le diagnostic de cholangite d'origine auto-immune avec angiomes hépatiques a été posé.

Le protocole thérapeutique consistait en l'administration de corticoïdes (Prednisone) à raison de 40mg/j (0.8mg/Kg/j) pendant 4 semaines puis dégression 5 mg par semaine.

Suite à la corticothérapie :

- Une nette amélioration clinique a été obtenue au bout de 2 semaines.
- Une IRM hépatique de contrôle en fin de traitement a été réalisée révélant une régression complète de la dilatation des voies biliaires ainsi que la persistance des quelques lésions tissulaires d'allure angiomateuses.





-Sur le plan biologique :

Paramètres	IgG4	BT	BD	BI	GGT	PAL	ASAT	ALAT	Ca19-9	ACE
Valeurs	1,030 g/L	3 mg/L	2 mg/L	1 mg/L	31 UI/L	92 UI/L	15 UI/L	14 UI/L	<2 UI/mL	3,46 ng/mL

Le patient est actuellement asymptomatique, sous surveillance clinique, biologique et radiologique avec un recul de 1 an.

➤ **Observation 4 :**

Monsieur M.O, âgé de 40 ans, ayant comme antécédents un éthyisme sevré et un tabagisme chronique en cours de sevrage ; OMS 1, ASA 1. Poids = 101 kg.

Admis à l'Institut National d'Oncologie pour prise en charge d'un ictère cutanéomuqueux sur Tumeur de la tête du pancréas.

Le patient présentait des douleurs abdominales diffuses suivies par l'apparition d'un ictère cholestatique.

L'examen clinique retrouvait un patient ictérique.

Sur le plan morphologique :

- Une bili-IRM objectivait la présence d'un processus expansif de la tête du pancréas, mesurant 52 mm de hauteur, 40 mm dans le sens antéro-postérieur et 44 mm transversalement, qui prend discrètement le contraste, et qui comprime et englobe le segment rétro-pancréatique du cholédoque avec une dilatation importante du cholédoque et modérée des VBIH.

- Une écho-endoscopie bilio-pancréatique retrouvait un processus hypoéchogène hétérogène de la tête du pancréas, mesurant 48 mm de grand axe envahissant le bas cholédoque. Le cholédoque en amont de la lésion est dilaté à 15mm, avec épaissement régulier de sa paroi, suggérant une cholangite. Le reste du pancréas est aréolaire mais homogène suggérant une pancréatite. Une cytoponction a été réalisée



• L'analyse histologique ne retrouvait pas de cellules cancéreuses mais était en faveur d'un infiltrat inflammatoire de la glande pancréatique

Sur le plan biologique :

Paramètres	IgG4	BT	BD	BI	GGT	PAL	ASAT	ALAT	Ca 19-9
Valeurs	3,19 g/L	70 mg/L	60 mg/L	10 mg/L	74 UI/L	132 UI/L	220 UI/L	234 UI/L	134,60 U/mL

Le diagnostic d'une pancréatite à IgG4 a donc été retenu au cours de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le protocole thérapeutique consistait en l'administration de corticoïdes (Prednisone) à raison de 60mg/j pendant 1 mois puis dégression 5 mg/semaine.

L'évolution a été marquée par une amélioration clinique avec régression de l'ictère et radiologique avec une disparition de la masse pancréatique à la TDM de contrôle.

Le patient a ensuite présenté une réapparition d'un ictère cutanéomuqueux avec perturbation du bilan hépatique lors de la dégression des corticoïdes justifiant la réintroduction de la corticothérapie à pleine dose.

Sur le plan biologique :

Rechute à l'arrêt du traitement →

BT	BD	BI	GGT	PAL	ASAT	ALAT
372 mg/L	297 mg/L	75 mg/L	100 UI/L	380 UI/L	64 UI/L	111 UI/L
159 mg/L	125 mg/L	34 mg/L	104 UI/L		69 UI/L	186 UI/L
30 mg/L	26 mg/L	4 mg/L	2341 UI/L		225 UI/L	508 UI/L
15 mg/L	11 mg/L	4 mg/L	2505 UI/L	334 UI/L	107 UI/L	428 UI/L
12 mg/L	8 mg/L	4 mg/L	1541 UI/L	422 UI/L	106 UI/L	220 UI/L

Suite à l'arrêt du traitement par corticothérapie, le patient a présenté une récurrence de sa symptomatologie avec l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux et une perte de poids non chiffrée qui ont motivé une consultation en Espagne où le patient séjournait et où il a été hospitalisé.

L'examen clinique retrouvait un patient avec un léger ictère cutanéomuqueux et l'examen physique était sans anomalies.

Des examens complémentaires ont été réalisés :

- Une échographie abdominale montrait une dilatation de la voie biliaire principale.
- Une TDM abdominale a objectivé un épaississement de la paroi du cholédoque jusqu'au niveau pancréatique ; du canal hépatique et des canaux hépatiques droit et gauche ; ainsi qu'une dilatation des VBIH. Ainsi qu'une hypertrophie diffuse du pancréas avec des marges lisses et un léger rehaussement.

Les bilans biologiques réalisés sont :

Paramètres	IgG4	BT	BD	GGT	PAL	ASAT	ALAT	Ca 19-9
Valeurs	4,968 g/L	32,0 mg/L	24,8 mg/L	1078 UI/L	482 UI/L	76 UI/L	150 UI/L	112,6 U/mL

Au terme de ce bilan, une récurrence de la PAI a été retenue et le protocole thérapeutique consistait en l'administration de corticoïdes (Prednisone) à raison 60 mg/j pendant 5 semaines avec diminution toutes les 3 semaines de 5 mg jusqu'à atteindre une dose de 5 mg/j.

Vu la récurrence précoce après la dégression de la corticothérapie au premier cycle de traitement et la réponse partielle des niveaux d'IgG4, l'introduction de l'Azathioprine concomitante est envisagée.

➤ **Observation 5 :**

Monsieur L.M, âgé de 73 ans, sans antécédents pathologiques, classé OMS 1 et ASA 1. Poids = 62 Kg.

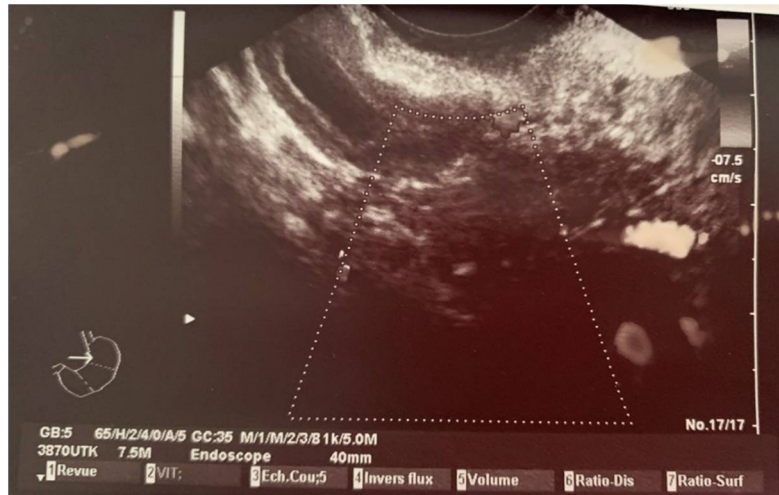
Admis au sein de l'Institut National d'Oncologie pour prise en charge d'une masse pancréatique révélée par un ictère cholestatique

Sur le plan morphologique :

- La TDM abdomino-pelvienne montrait une importante dilatation des VBIH et VBEH, avec une VBP mesurant 13,3 mm, présentant un arrêt effilé, sans individualisation de matériel endoluminal. Cette dilatation était observée en amont d'un aspect hypertrophié et hétérogène de la tête du pancréas avec atrophie caudale, et dilatation du CPP mesuré à 7,8mm. Sur le plan vasculaire, on notait un envahissement de la VMS qui est d'aspect infiltré. Les TP, VCI, TC et AMS étaient de calibre normal. La TDM rapportait aussi la présence de multiples ganglions coelio-mésentériques et péri pancréatiques, infracentimétriques, dont le plus volumineux mesure 7,3 mm de petit axe.

- L'écho-endoscopie bilio-pancréatique retrouvait une VBP dilatée à 12 mm à sa partie proximale, sans obstacle visible avec un épaississement régulier du cholédoque évoquant une cholangite. Le pancréas était homogène dans son ensemble.

Echoendoscopie linéaire : Aspect de cholangite : épaississement régulier de la VBP



Durant la phase réalisation du bilan pré thérapeutique, le patient s'est spontanément amélioré avec disparition de l'ictère.

Une pancréatite à IgG4 a été évoquée et leur valeur confirmait ce diagnostic : 4.490g/L

Le bilan sanguin retrouvait

Paramètres	IgG4	BT	GGT	PAL
Valeurs	4,490 g/L	3,9 mg/L	196 U/L	230 UI/L

Le Diagnostic d'une pancréatite à IgG4 a été posé et le protocole thérapeutique consistait en l'administration de corticoïdes (Prednisone) à raison de 40mg/j pendant 4 semaines puis dégression 5 mg par semaine, jusqu'à l'arrêt.

Suite à la corticothérapie :

- une amélioration clinique a été observée après 4 semaines de traitement
- une TDM abdominale de contrôle a été réalisé, confirmant une absence de lésion d'allure évolutive. On retrouvait un pancréas de taille et de morphologie normales, avec respect des lobulations sans lésion focale suspecte ; un foie de taille et de morphologie normales avec contours réguliers et sans lésion suspecte ; ainsi qu'une discrète dilatation des VBIH.

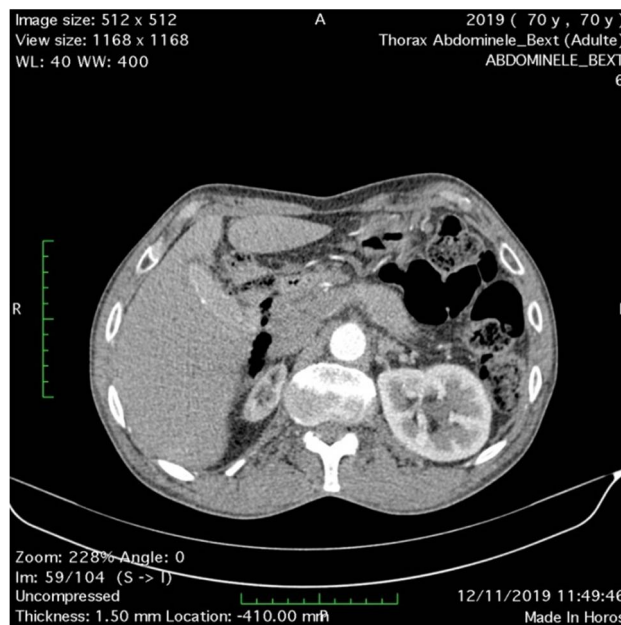
- Une amélioration du bilan biologique a été objectivée :

Paramètres	IgG4	BT	GGT	PAL
Valeurs	4,490 g/L	3 mg/L	196 U/L	230 UI/L

Le patient est actuellement asymptomatique, sous surveillance clinique, biologique et radiologique avec un recul de 18 mois.



TDM initiale : masse pancréatique suspecte



TDM de contrôle (Pr Omor) : Regression de la lésion pancréatique

➤ **Observation 6**

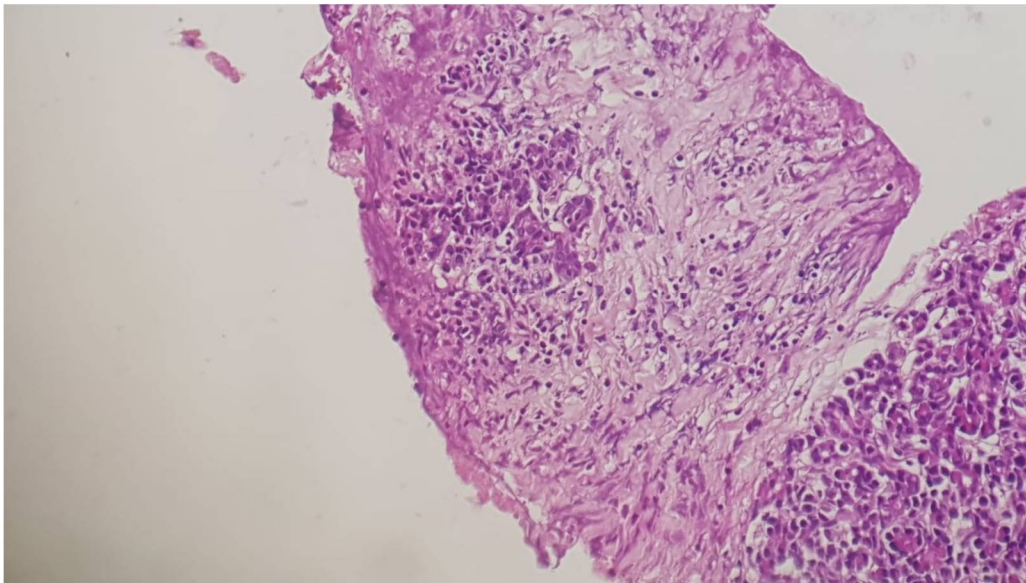
Mr A.K, âgé de 71 ans, sans antécédents particuliers. OMS 1 ASA 1.
Poids : 52 kg

Admis au sein de l'Institut National d'Oncologie pour prise en charge d'un processus pancréatique révélé par un ictère cutanéomuqueux avec altération de l'état général.

Sur le plan morphologique :

- Une échographie abdominale objectivant une dilatation des VBIH et VBEH en amont d'un obstacle probablement pancréatique.
- La TDM abdominale montrait un processus lésionnel hétérogène de l'uncus pancréatique de 33mm x 50 mm de grand axe renfermant une fine calcification. Ce processus infiltrait la lame rétrocave. La TDM a également objectivé une dilatation de la VBP, des VBIH, du cystique ainsi qu'une distension de la vésicule biliaire dont la paroi est épaissie.
- Une bili-IRM objectivant une masse tissulaire de l'uncus du pancréas avec une dilatation modérée de la VBP et des VBIH ainsi qu'une infiltration des ganglions hilaires hépatiques.
- L'échoendoscopie mettait en évidence une lésion très hypoéchogène de la tête du pancréas englobant l'Artère mésentérique supérieure sur plus de 180°.
- Une cytoponction par voie écho-endoscopique a été faite à 2 reprises. Elle ne trouvait pas de cellules tumorales malignes mais montrait un parenchyme pancréatique remanié par l'inflammation.

Anapath (Pr Znati) : Aspect de pancréatite chronique



•Le dosage des Ig G4 a alors été demandé et était fortement positif : 10,4 g/L

- Sur le plan biologique :

Paramètres	IgG4	BT	BD	BI	GGT	PAL	ASAT	ALAT	Ca 19-9
Valeurs	10,4 g/L	84,1 mg/L	50,4 mg/L	33,7 mg/L	1680 U/L	134 UI/L	53 UI/L	90 UI/L	N

Le diagnostic de pancréatite à IgG4 a été retenu et le patient a été mise sous corticothérapie à raison de 40mg/j pendant 4 semaines, puis dégression de 5 mg par semaine jusqu'à l'arrêt. Durant le traitement, on a assisté à une amélioration clinique, radiologique et biologique.

A l'arrêt du traitement, le patient a présenté à nouveau un ictère cutané avec prurit, un syndrome de cholestase biologique ainsi qu'un taux élevé d'IgG4 = 7,490 g/L, considéré comme facteur prédictif de rechute et justifiant la remise en route du traitement : corticothérapie à pleine dose pendant 12 semaines.

Suite à la corticothérapie :

- une amélioration clinique a été observée.
- une IRM de contrôle a été réalisée, montrant un pancréas de taille normale, de contours réguliers, de signal homogène, sans lésion focale suspecte ; ainsi qu'une absence de dilatation des VBP, VBIH et VBEH.
- une normalisation du bilan biologique :

Paramètres	IgG4	BT	BD	BI	GGT	PAL	ASAT	ALAT
Valeurs	5,07 g/L	6,94 mg/L	3,34 mg/L	3,6 mg/L	61 U/L	101 UI/L	29 UI/L	18 UI/L

A la fin du traitement par corticothérapie, une amélioration clinique et biologique a été notée mais le taux d'igG4 à la fin de la corticothérapie était toujours élevé (5,07 g/L), justifiant un traitement d'entretien par corticoïdes à raison de 5mg/j.

Le patient est actuellement asymptomatique, sous surveillance clinique, biologique et radiologique avec un recul de 2 ans.

Tableau récapitulatif des observations

Obs	Sexe	Age	Signes cliniques	Signes radiologiques	Signes biologiques	Anatomopathologie	Traitement	Évolution et suivi
Obs 1	M	18	<p>OMS 0 ASA 1</p> <ul style="list-style-type: none"> -Epigastralgies -Ictère cholestatique -Prurit -Amaigrissement 	<p>-Écho abdo : dilatation VBP et obstacle du bas cholédoque.</p> <p>-TDM abdo : hypertrophie diffuse du pancréas + dilatation VBP, VBIH et de la vésicule biliaire.</p> <p>-Bili-IRM : dilatation VBP en amont d'un processus nodulaire inter-duodéno-pancréatique et une dilatation modérée des canaux biliaires.</p> <p>-CPRE : sténose filiforme du 1/3 inférieur du canal cholédoque avec une légère dilatation sus-sténotique.</p> <p>-Echo-endo : pancréas hypoéchogène aréolaire de façon diffuse et homogène</p>	<p>IgG4 = 0,102 g/L BT = 335 mg/L BD = 242 mg/L BI = 93 mg/L GGT = 45 U/L PAL = 233 UI/L ASAT = 65 UI/L ALAT = 64 UI/L CA19-9 = 89 UI/L ACE = 5,21 mg/mL</p>	Remaniements inflammatoires subaigus et chroniques non spécifiques et sans signes de malignité	<p>Corticottt 40mg/j pdt 4 sem puis dégression 5 mg par semaine</p>	<p>-Amélior clq après 3 sem</p> <p>-TDM de contrôle : pancréas de tailles normales, voies biliaires non dilatées.</p> <p>-BT = 5 mg/L -BD = 2 mg/L -BI = 3mg/L -GGT = 32 U/L -PAL = 106 UI/L -ASAT = 17 UI/L -ALAT = 38 UI/L -CA19-9 = 9,6 UI/L</p>
Obs 2	M	58	<p>OMS 0 ASA 1</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ictère choléstatique -Sensibilité abdominale diffuse 	<p>-Écho abdo : processus tissulaire de la tête du pancréas de 4,5cm, avec dilatation VBP et VBIH. Wirsung dilaté.</p> <p>-TDM abdo : importante dilatation VBP et VBIH. Aspect tuméfié du pancréas avec perte de ses lobulations, rehaussé de façon homogène, associé à une infiltration de graisse péri-pancréatique ; et ce en faveur de PAI.</p>	<p>IgG4 = 1,450g/L BT = 87 mg/L BD = 66 mg/L BI = 21 mg/L GGT = 132 U/L PAL = 332 UI/L ASAT = 135UI/L ALAT = 144 I/L</p>	Pancréatite chronique sans lésion tumorale	<p>Corticottt 60mg/j pdt 4 sem puis dégression 5 mg par semaine jusqu'à l'arrêt.</p>	<p>-Amélioration clinique</p> <p>-TDM abdo : normale</p> <p>- BT = 11,5 mg/L BD = 3,5 mg/L BI = 8 mg/L GGT = 240,80 U/L PAL = 325,10 UI/L ASAT = 39,70 UI/L ALAT = 81,30 UI/L</p>

Obs 3	M	70	OMS 1 ASA 1 -Ictère choléstatique -Prurit	-TDM TAP : processus lésionnel du canal hépatique commun avec dilatation des VBIH et présences de nodules hépatiques -Bili-IRM : processus lésionnel de la convergence hilare supérieure et VBIH étaient dilatées en amont de ce processus. Présence de lésions du dôme et du foie gauche	IgG4 = 1,350 g/L BT = 6 mg/L BD = 3 mg/L BI = 3 mg/L GGT = 239 U/L PAL = 268 UI/L ASAT = 38 UI/L ALAT = 66 UI/L CA19-9 < 2 UI/L		Corticott 40mg/j pdt 4 sem puis dégression 5 mg par semaine jusqu'à l'arrêt.	-Amélio clq après 2 sem. -IRM hépatique de contrôle : régression complète de la dilatation des voies biliaires + persistance des lésions tissulaire d'allure angio IgG4 = 1,030 g/L BT = 5 mg/L. GGT = 74 U/L BD = 3 mg/L PAL= 132 UI/L BI = 2 mg/L ASAT = 22 UI/L ALAT=30UI/L CA19- <2 UI/L
Obs 4	M	40	OMS 1 ASA 1 -Dlrs abdo diffuses -Ictère choléstatique cutanéomuqueux	-Bili-IRM : processus expansif tête du pancréas + dilatation voies biliaires -Écho-endoscopie bilio-pancréatique : processus hypoéchogène hétérogène de la tête du pancréas + cholédoque en amont de la lésion dilaté avec épaissement régulier de sa paroi, suggérant une cholangite. Reste du pancréas est aréolaire mais homogène suggérant une pancréatite	Trans = 5 X la N Ca19-9=134,60U/mL IgG4 = 3,19 g/L		1^{er} cycle : Corticott 60 mg/j pdt 1 mois, puis diminution de 5 mg tous les 10 jrs	-Amélioration clinique -TDM contrôle : disparition de l'image en masse -IgG4 = 4,9 g/L

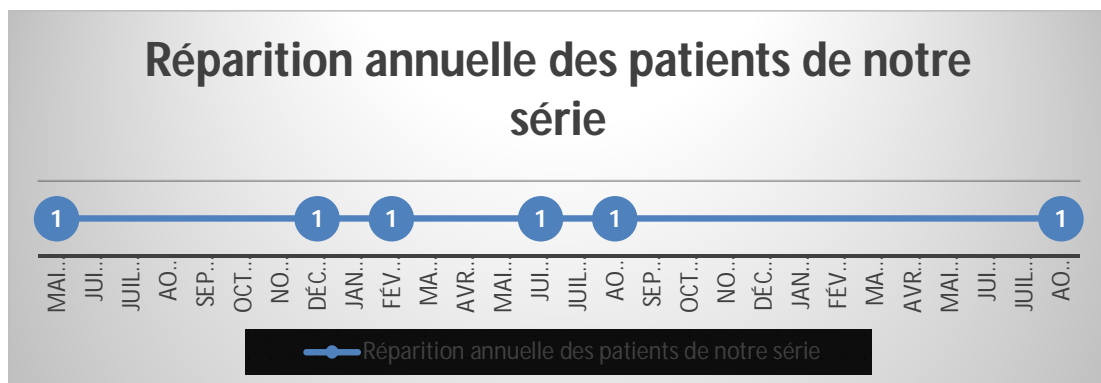
ARRET DU TTT								
			<p>-Ictère cutanéomuqueux - Amaigrissement</p>	<p>-Écho abdo : zones hyperéchogènes au niveau de la ligne hépatique + Dilatation des voies biliaires -TDM abdo : kyste dans le segment VI du foie + épaissement de la paroi du cholédoque + dilatation des VBIH + épaissement de la paroi de la vésicule biliaire + hypertrophie diffuse du pancréas + splénomégalie</p>	<p>IgG4 = 4,968 g/L BT = 3,20 mg/L BD = 2,48 mg/L GGT = 1078 U/L PAL = 482 UI/L ASAT = 76 UI/L ALAT = 150 UI/L CA19-9= 112,6 UI/L Lipase = 285 TP = 56,20%</p>	<p>2^{ème} cycle : -Corticottt 60 mg/j, diminution tte les 5 sem de 5 mg jusqu'à atteindre une dose de 5 mg/j. -Azathio pirine ?</p>	<p>-Amélioration clinique -IRM : kyste hépatique + pas de dilatation des VBIH + diminution du calibre du canal cholédoque + pancréas globuleux, sans lésion focale -IgG4 = 0,929 g/L BT = 1,68 mg/L BD = 1,17 mg/L GGT = 720 U/L PAL = 290 UI/L ALAT = 97 UI/L CA19-9= 87,4 UI/L Lipase = 285 TP = 100% AFP et ACE = N</p>	
Obs 5	M	73	<p>OMS 1 ASA 1 -Ictère cholestatique</p>	<p>-TDM abdomino-pelvienne : dilatation des VBIH, VBEH et VBP ; en amont d'un aspect hypertrophié et hétérogène de la tête du pancréas avec atrophie caudale, et dilatation du CPP. Envahissement de la VMS. multiples ganglions coelio-mésentériques et péri pancréatiques.</p>			<p>40 mg/j de corticoïdes pdt 4 semaines puis dégression.</p>	<p>-Amélioration clinique après 4 semaines -TDM abdo : absence de lésion d'allure évolutive -IgG4 = 4,490 g/L -GGT = 196 U/L</p>

				-Écho-endoscopie bilio-pancréatique : VBP dilatée				-PAL = 230 UI/L -BT = 3 mg/L
Obs 6	M	71	OMS ? ASA ? -Ictère cutanéomuqueux -AEG	-Écho abdo : dilatation VBIH et VBEH -TDM abdo : processus lésionnel hétérogène de l'uncus du pancréas -Bili-IRM : masse tissulaire de l'uncus du pancréas + dilatation de VBP et VBIH + infiltration des ganglions hilaires hépatiques -Echoendoscopie : lésion très hypoéchogène de la tête du pancréas englobant AMS sur plus de 180°.	IgG4 = 10,4 g/L BT = 84,1 mg/L BD = 50,4 mg/L BI = 33,7 mg/L GGT = 1680 U/L PAL = 134 UI/L ASAT = 53 UI/L ALAT = 90 UI/L CA19-9= N	Cytoponction pancréatique : parenchyme pancréatique remanié par l'inflammat° sans signe de malignité.	1^{er} cycle : Corticottt 40mg/j pdt 4 semaines, puis dégression de 5 mg par semaine jusqu'à l'arrêt.	-Amélioration clinique, -IRM de contrôle : pancréas de taille normale et absence de dilatation des voies biliaires. -
Arrêt traitement								
			-Ictère cutané -Prurit		-Sd de cholestase biologique -IgG4 = 7,490 g/L		2^{ème} cycle : corticottt à plein dose pdt 12 semaines Puis ttt d'entretien : 5mg/j	-IgG4 = 5,07 g/L -BT = 6,94 mg/L -GGT = 61 U/L -PAL = 10 x N -ASAT = 29 UI/L -ALAT = 18 UI/L TP = 86%



Résultats

La répartition annuelle des cas enregistrés dans notre étude se présente comme suit :



I. Données démographiques

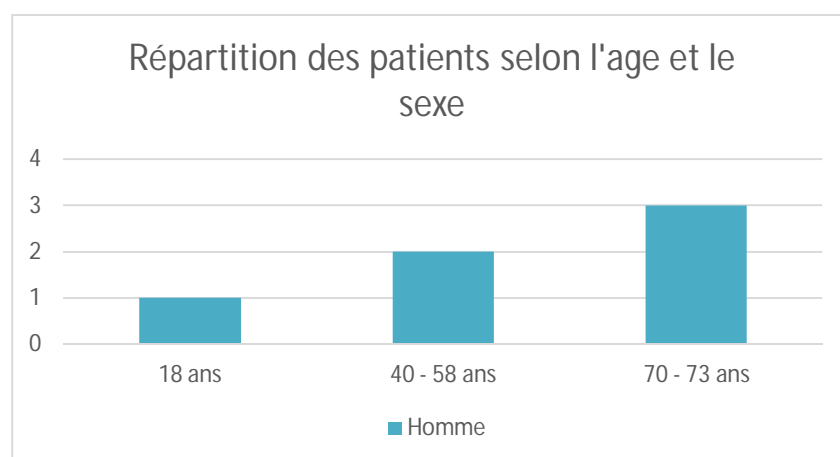
1. Distribution selon l'âge

Dans notre série de cas, l'âge des patients variait de 18 à 73 ans, déduisant une moyenne d'âge de 55 ans.

La tranche d'âge la plus représentée est de 70 à 73 ans, représentant la moitié de nos patients.

2. Distribution selon le sexe

Tous les patients de notre étude étaient de sexe masculin.

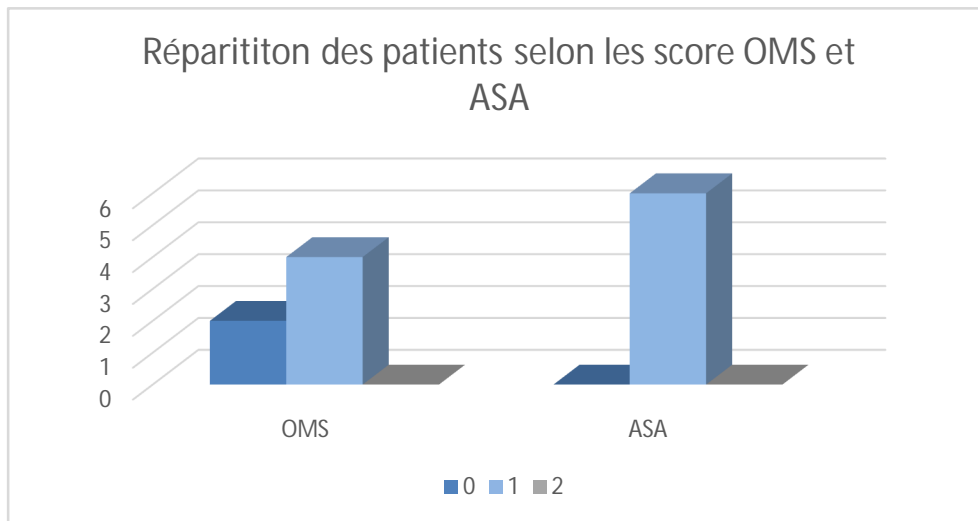


3. Les antécédents

Les notions d'éthylisme et de tabagisme ont été évoquées chez un seul patient ; et la notion de cannabisme chronique a été retrouvée chez un patient.

Aucun autre antécédent particulier n'a été reporté, notamment pas d'antécédent de maladie auto-immune.

4. Les indices OMS et ASA



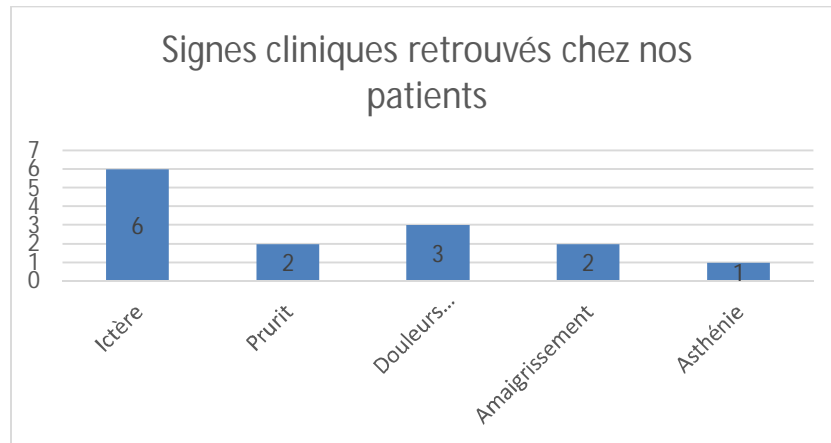
II. Données cliniques

Dans notre série de cas, la majorité de nos patients présentaient un syndrome pseudo-tumoral.

Un ictère choléstatique cutanéomuqueux a été observé chez tous nos patients, et était accompagné de prurit chez seulement 2/6 patients.

3/6 patients rapportaient des douleurs abdominales.

Une altération de l'état général a été retrouvée chez quelques patients, avec un amaigrissement chez 2/6 des cas et une asthénie chez 1/6 cas.



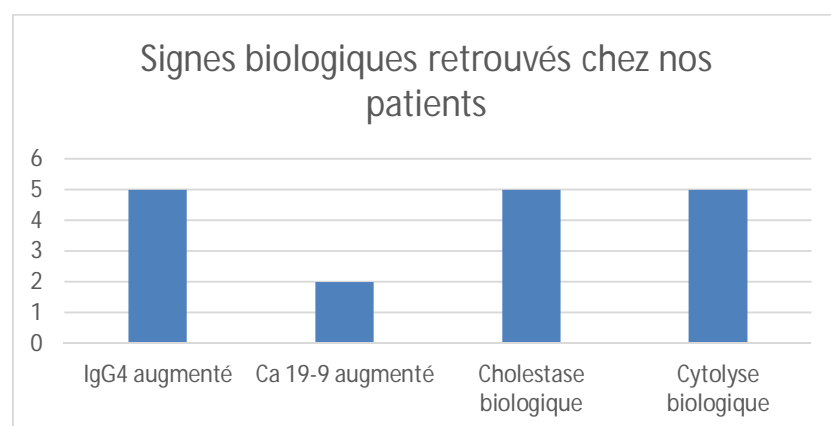
III. Données biologiques

Tous nos patients ont bénéficié d'un dosage sérique d'IgG4. L'élévation du taux d'IgG4 en pré-thérapeutique a été retenue chez 5/6 patients.

Le dosage du marqueur tumoral Ca19-9 a été effectué chez la majorité de nos patients. Il était augmenté chez 2 patients sur 4, variant entre 89 et 134 UI/mL.

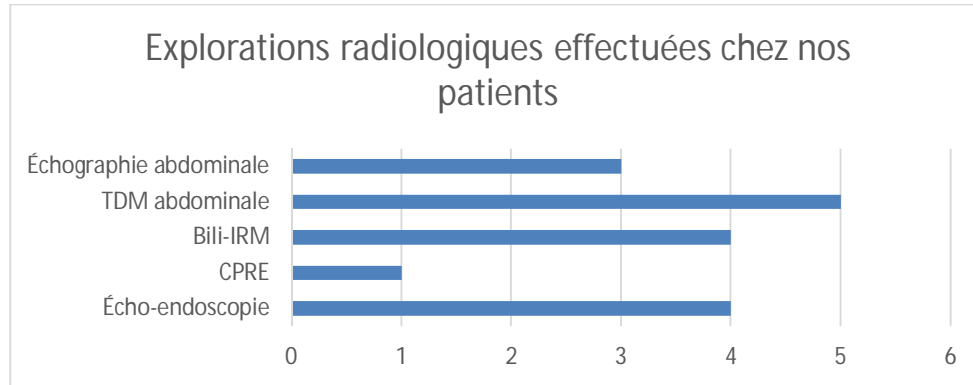
La majorité de nos patients ont bénéficié d'un bilan hépatique complet :

- Un syndrome de cholestase biologique a été retrouvé chez la majorité de nos patients (5/6).
- Une cytolyse a été retrouvée chez 5/6 patients.



IV. Données d'imagerie

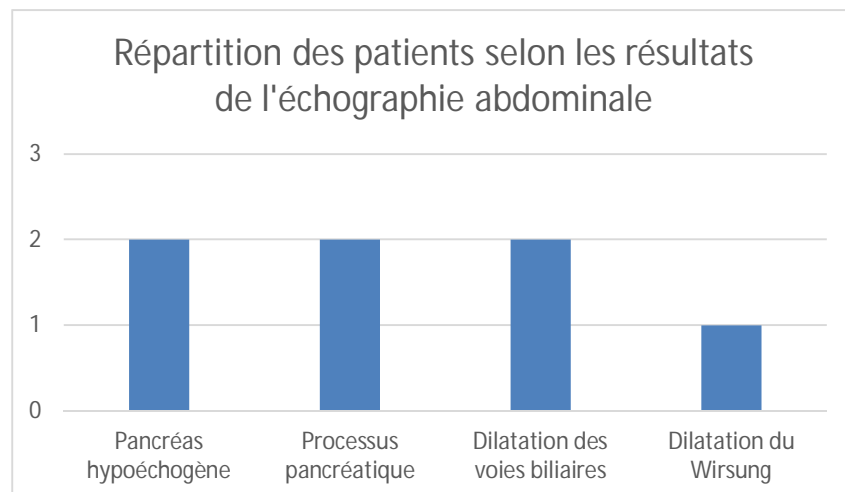
L'aspect morphologique a été étudié sur les données de la TDM abdominale, bili-IRM et écho-endoscopie bilio-pancréatique.



1. Échographie abdominale :

L'échographie abdominale, effectuée chez 3 patients sur 6, a objectivé :

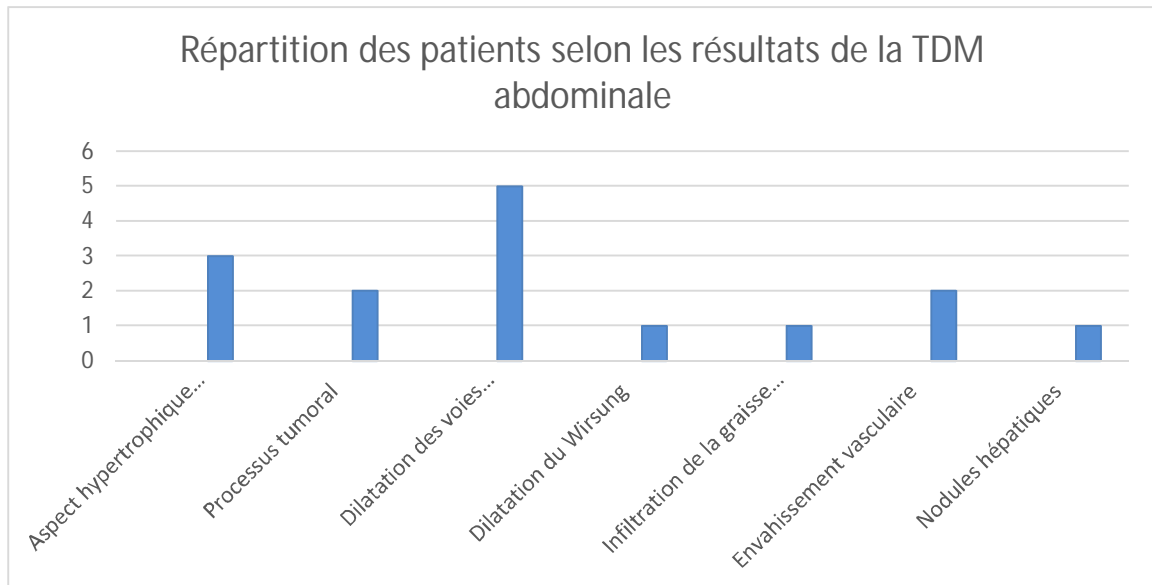
- Une hypertrophie pancréatique hypoéchogène dans 2/3 des cas.
- Un processus pancréatique dans 2/3 des cas
- Une dilatation des voies biliaires dans 2/3 des cas.
- Une dilatation du canal de Wirsung dans 1/3 des cas.



2. TDM abdominale

La TDM abdominale, réalisée chez 5/6 des patients de notre série a retrouvé :

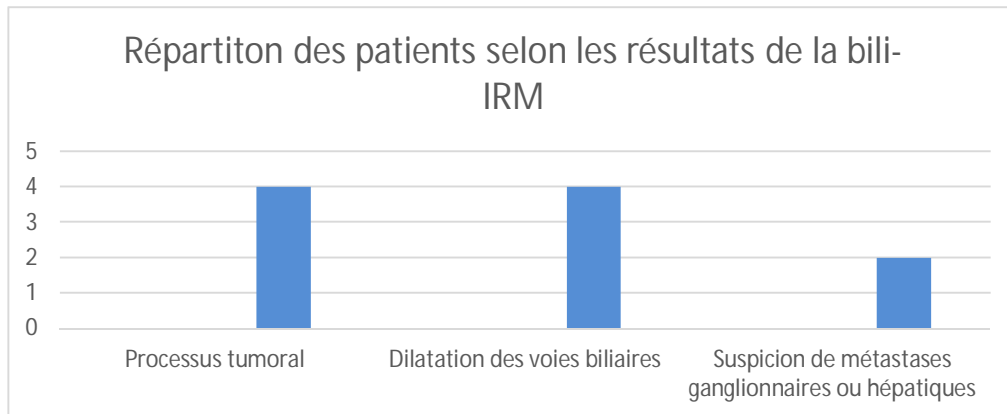
- Un aspect hypertrophique et hétérogène du pancréas chez 3/5 des cas.
- Un processus tumoral dans 2/5 des cas.
- Une dilatation des voies biliaires chez tous les patients.
- Une dilatation du Wirsung dans 1/5 cas.
- Une infiltration de la graisse péri-pancréatique dans 1/5 des cas.
- Un envahissement vasculaire dans 2/5 des cas.
- Des nodules hépatiques dans 1/5 des cas.



3. Bili-IRM

La bili-IRM, réalisée chez 4/6 patients, montre :

- Un processus tumoral chez tous les patients.
- Une dilatation des voies biliaires chez tous les patients.
- Une suspicion de métastases ganglionnaires ou hépatiques dans 2/4 des cas.



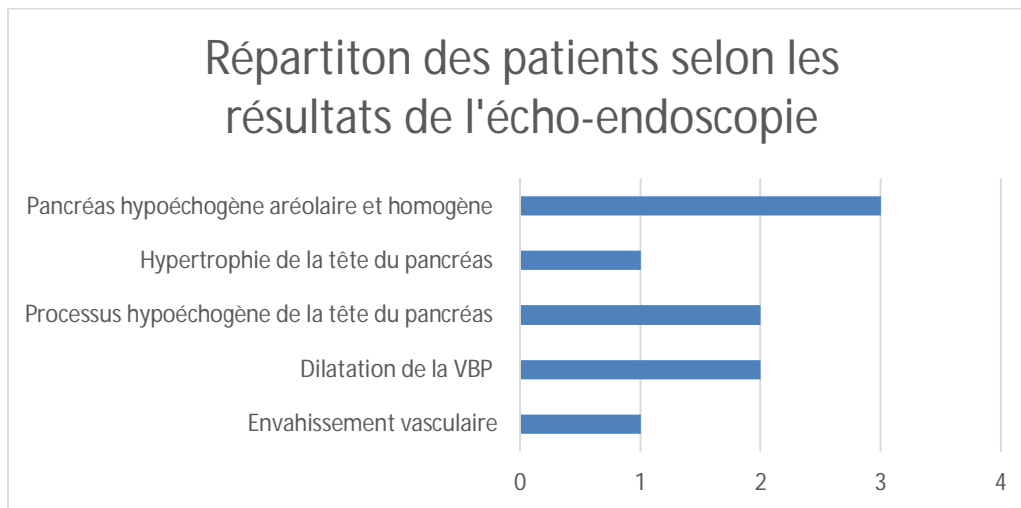
4. CPRE

La CPRE a été effectuée chez 1/6 patients, montrant une sténose filiforme du 1/3 inférieur du canal cholédoque avec une légère dilatation sus-sténotique.

5. Echo-endoscopie bilio-pancréatique

L'écho-endoscopie bilio-pancréatique a été effectuée chez 4/6 patients, objectivant :

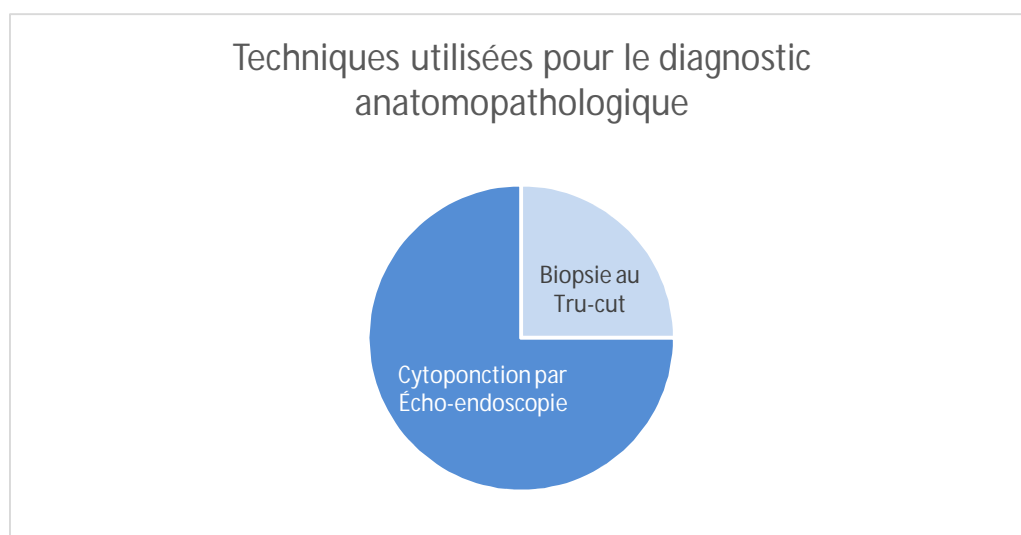
- Un pancréas hypoéchogène aréolaire et homogène dans 3/4 cas.
- Une hypertrophie de la tête du pancréas dans 1/4 cas.
- Un processus hypoéchogène de la tête du pancréas dans 2/4 cas.
- Une dilatation de la VBP dans 2/4 cas.
- Un engainement vasculaire dans 1/4 cas.



V. Données anatomopathologique

Les examens anatomopathologiques ont été effectués chez 4/6 patients. Les résultats se sont présentés comme suit :

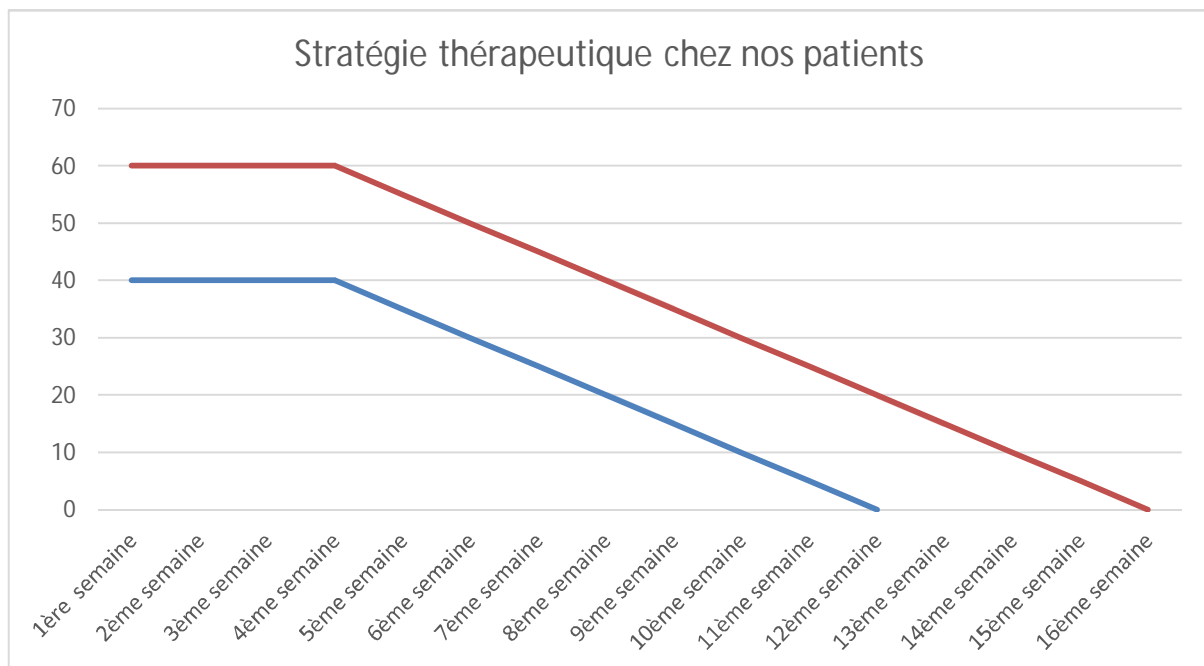
- 3/4 ont bénéficié d'une cytoponction par voie écho-endoscopique, montrant un parenchyme pancréatique remanié par l'inflammation, avec une absence de cellules tumorales malignes.
- 1/4 ont bénéficié d'une biopsie au Tru-cut, montrant une pancréatite chronique sans lésion tumorale et ce en faveur d'une PAI.



VI. Schéma thérapeutique

Tous nos patients ont reçu une corticothérapie à base de Prednisone, administrée par voie orale. La dose initiale variait entre 0,6/mg/kg à 1mg/kg/j, pour atteindre des doses de 40 mg/j chez 4/6 patients et 60mg/j chez 2/6 patients.

Cette dose a été maintenue pour 4 semaines, puis dégression de 5mg par semaine jusqu'à l'arrêt.



VII. Suivi et évolution

Tous nos patients ont connu une nette amélioration clinique, biologique et radiologique.

L'amélioration clinique a été marquée par la disparition des signes cliniques initialement présents, et a été rapportée chez tous nos patients au bout de 2 à 4 semaines.

L'amélioration biologique a été évaluée par la normalisation du bilan hépatique et par la diminution du taux des IgG4 sériques. Un bilan hépatique a été réalisé chez la majorité des patients.

L'amélioration radiologique a été confirmée par une TDM et/ou une IRM montrant une régression complète des signes morphologiques enregistrés précédemment.

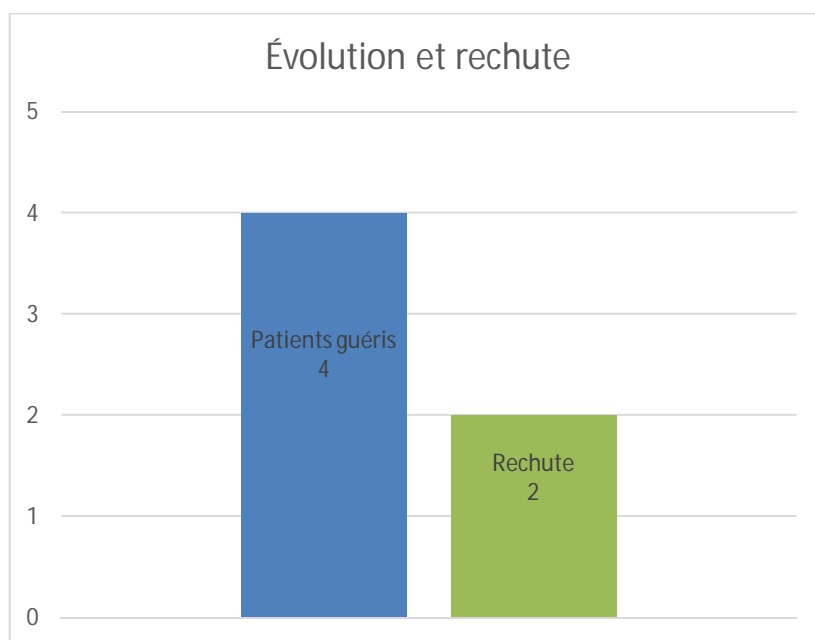
VIII. Rechute

La rechute a été suspectée devant la réapparition de signes cliniques et/ou la perturbation du bilan biologique ou radiologique.

2 patients ont connu une rechute à l'arrêt du traitement, ce qui a justifié l'instauration d'un deuxième cycle de traitement.

Depuis la reprise du traitement, 1 patient est en rémission.

Le deuxième patient est toujours sous traitement d'entretien à raison de 5mg/j.





Discussion

Vu les difficultés à différencier la PAI du cancer du pancréas, plusieurs équipes ont tenté d'élaborer des stratégies afin de guider le diagnostic et d'orienter vers une atteinte dysimmunitaire ou un cancer.

L'équipe de Kamisawa et al (3) a colligé 17 patients ayant une PAI et 70 patients atteints d'un cancer du pancréas en comparant leurs caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques. De son côté, l'équipe de Chari et al (127) a revisité les critères diagnostiques en comparant 48 patients ayant une PAI avec 100 patients atteints d'un cancer du pancréas. Malgré la différence au niveau de leurs pratiques cliniques, les deux stratégies partagent le même objectif : le diagnostic de PAI reste un défi clinique que les deux stratégies essayent de relever, chacune selon ses pratiques cliniques.

I. Données démographiques

La PAI est une maladie qui touche les sujets âgés de sexe masculin, avec > 80% des patients âgés de plus de 50 ans et >80 % étant des hommes.

1. Âge :

Dans notre série de cas, la moyenne d'âge est de 55 ans, concordant parfaitement avec l'étude italienne de Ikeura et Al (172) (54,5 ans), mais sensiblement différente des études de Lopez-Serrano et al (173), ainsi que celle de Dickerson et Al (174) (60,2 et 62 ans). Quant aux travaux de Vujasinovic et al (175), ils rapportent des patients plus jeunes (49,3 et 49,6).

2. Sexe :

Le sexe masculin est majoritairement décrit dans toutes les études, y compris la nôtre, sauf pour l'équipe suédoise de Vujasinovic et al (175) qui rapporte des cas équilibrés selon le sexe.

3. Antécédents :

La notion d'antécédent a rarement été détaillée dans les études. Les facteurs les plus souvent recherchés étaient les consommations tabagique et alcoolique, sûrement dues à leur incrimination dans les cancers pancréatiques. La consommation d'alcool et de tabac a donc été rapportée 24% et 17% respectivement par Ikeura et al (172), qu'on peut relativement comparer dans notre étude à 1/6 patients.

4. PAI et cancer :

Dans l'étude américaine de Chari et al (127), la comparaison des données démographiques des deux groupes a montré que bien que les patients atteints de PAI sont plus susceptibles que les patients atteints de cancer du pancréas d'être de sexe masculin et que leur âge moyen de présentation est plus précoce, ces caractéristiques n'étaient pas utiles pour élaborer une stratégie de diagnostic. À l'opposé, Kamisawa et al (3) réfutent toute différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'âge, le sex-ratio, la consommation d'alcool et l'habitude de fumer tout en maintenant l'impossibilité de ces données à orienter le diagnostic.

II. Données cliniques

La PAI se manifeste le plus souvent par un ictère obstructif, des douleurs abdominales et une perte de poids.

En effet, dans notre étude, le maître symptôme est l'ictère cutanéomuqueux, retrouvé chez tous nos patients. Il est retrouvé avec une incidence de 35% dans l'étude de Vujasinovic et al (175) et 48,6% dans celle de Masamune et al (6).

Il est suivi par les douleurs abdominales. Chez 3 de nos patients sur 6, la consultation était également motivée par des douleurs abdominales, correspondant aux résultats de Lopez-Serrano et al (173) (66,7%) ; contrairement à l'étude de Ikeura et al (172) avec seulement 7%..

Ikeura et al (172) signalent que plus des 3/4 de leurs patients présentent un amaigrissement, contrairement à nos patients (2/6) et à ceux de l'étude japonaise et suédoise (6,175) (39% et 3%).

Le prurit et l'asthénie ont été rapportés chez une minorité de nos patients, reflétant les données de la littérature (8,9%) (173).

Plusieurs autres signes cliniques ont été retrouvés. A l'unanimité, les travaux européens (172,173) rapportent une pancréatite aiguë (9% - 31,1%), et une stéatorrhée (14% - 8,9%). L'angiocholite (8,9%) et les vomissements (2,2%) sont plus rarement cités (173).

Ikeura et al (172) rapportent un diabète dans 8% des cas et une IPE dans 36% des cas.

Aucun de nos patients n'était asymptomatique ; discordant avec les écrits qui retrouvent un échantillon limité mais indéniable de patients sans aucune manifestation clinique (11% chez Ikeura et al (172) et 2,2% chez Lopez-Serrano et al (173)).

Masamune et al (6) ont noté 37% patients asymptomatique, dont 58 % avaient des résultats d'imagerie anormaux, environ 23 % des bilans biologiques anormaux et environ 19 % pour un diabète sucré nouveau ou exacerbé.

1. Atteinte d'autres organes :

Chez nos patients atteints de PAI, l'atteinte d'autres organes a été constatée chez 80% des cas. Il s'agissait de cholangites associées à la pancréatite, s'approchant sensiblement des cas de la Suède (175)(84%). Ce taux diffère complètement des chiffres enregistrés par les autres auteurs, variant entre 34% et 55,6% des cas (172,173).

L'atteinte d'autres organes était majoritairement représentée par la cholangite (17,8% et 44 %) (173,174).

Un seul patient a eu une cholangite sclérosante à IgG4 inaugurale isolée sans pancréatite associée

2. PAI et cancer :

Malgré les progrès récents dans la compréhension de la présentation clinique de la PAI, son diagnostic reste un défi clinique.

En effet, Chari et al (127) ont constaté que les patients atteints de PAI présentaient plus souvent un ictère obstructif que les patients atteints de cancer du pancréas (87,5 % contre 49%), contrairement à Kamisawa et al (3) qui rapportent que l'ictère obstructif touchait les deux types de patients à proportion similaire (70% contre 82%). Mais que l'ictère fluctuant est plus en faveur de la PAI (35% contre 1%).

Selon l'étude japonaise (3), l'amaigrissement (plus de 2kg/mois) et les douleurs abdominales étaient plus souvent retrouvés chez les patients atteints de cancer (64% contre 23%) et (44% contre 29%), discordant avec l'étude américaine (127) qui rapporte ces signes à échelle égale pour les deux pathologies.

A l'examen physique, une hypertrophie des glandes salivaires a été constatée chez 23% des patients atteints de PAI (3).

Ainsi, la PAI imite souvent le cancer du pancréas lors de sa présentation initiale, rendant la distinction clinique difficile, surtout qu'elles surviennent toutes deux chez des sujets de plus de 50 ans. Tous ces éléments ont motivé les deux équipes à ne pas se baser sur la présentation clinique pour différencier entre la PAI et le cancer du pancréas (3,127).

III. Données biologiques

1. Dosage d'IgG4

Les taux sériques d'IgG4 sont fréquemment et significativement élevés chez les patients atteints de PAI (3).

En effet, dans notre série de cas, 5 patients sur 6 présentaient un taux élevé d'IgG4 > 1,35g/L, concordant avec les travaux de Ikeura et al et ceux de Lopez-Serrano et al (172,173) (85% et 76,7%), à l'opposé de l'étude de Vujasinovic et al (175) (43,5%). Par ailleurs, 1 seul patient avait un taux d'IgG4 non élevé représentant une minorité.

Les taux sériques d'IgG4 semblent avoir une valeur diagnostique très probable lorsque le taux est supérieur à quatre fois le niveau supérieur de la normale, ce qui n'est le cas que chez une minorité de patients (176). Culver et al (136) ont démontré que seulement 22,4 % des patients ayant des taux d'IgG4 supérieurs à la normale de 1,4 g/L remplissaient les critères pour diagnostiquer une maladie liée aux IgG4. Lorsque le seuil a été fixé à 2,8 mg/ml, la spécificité est passée à 96 %, alors que la sensibilité a été perdue et que la valeur prédictive positive était inférieure à 50 % (177).

Les patients atteints de PAI sont plus susceptibles de présenter une élévation des IgG4 sériques que ceux atteints de cancer du pancréas. Ceci est aussi bien illustré par l'étude de Kamisawa et al (3) (71% contre 6%) que par celle de Chari et al (127) (81 % contre 10 %).

Cependant, l'élévation de ce dosage est aussi retrouvée chez un petit échantillon de patients atteints de cancer (3), rendant le taux d'IgG4 à lui seul, insuffisant pour établir le diagnostic car peu sensible et peu spécifique(177).

2. Le marqueur Ca 19-9

A son tour, le Ca19-9 est le marqueur tumoral sérique le plus couramment utilisé et le mieux validé pour le diagnostic du cancer du pancréas (177). Devant le tableau pseudo-tumoral de nos patients, ce dosage a été effectué chez la majorité de nos patients et est revenu augmenté dans 2 patients sur 4.

Ceci est en contradiction avec les travaux de Kamisawa et al (3) et Chari et al (127), où l'élévation de ce marqueur était corrélée à l'étiologie maligne.

L'augmentation de ce marqueur peut aussi être expliquée par l'obstruction biliaire non traitée, provoquée par la cholangite, et la pancréatite (172,177).

Les études de Chang et al, Van Heerde et al, et Yan et al (178–180) se sont intéressées à la sensibilité et la spécificité du Ca 19-9 pour distinguer la PAI du cancer du pancréas, allant de 56 à 84 % et de 73 à 96 %, respectivement. La sensibilité et la spécificité sont améliorées en utilisant différentes combinaisons avec d'autres paramètres (Ca 19-9 plus IgG4 (178,181), ou Ca 19-9 plus pourcentage d'éosinophiles, de globulines et hémoglobine (180)), mais aucune cohorte de validation n'a confirmé ces stratégies avec des seuils spécifiques (177).

Le Ca 19-9 doit être considéré dans le bilan diagnostique, non pas comme un marqueur unique et définitif de la présence ou de l'absence d'adénocarcinome pancréatique, mais comme un test à interpréter en même temps que d'autres caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques du patient (177).

IV. Données d'imagerie

Des anomalies de l'imagerie pancréatique sont retrouvées chez jusqu'à 85% des patients atteints de PAI (55).

Les caractéristiques d'imagerie de la TDM et de l'IRM sont essentielles pour établir le diagnostic de PAI et exclure d'autres étiologies potentielles. Les éléments caractéristiques, relativement spécifiques à la PAI, permettent de poser le diagnostic. Cependant, ils ne sont pas toujours présents, imposant une évaluation minutieuse et une mise en route d'examens complémentaires afin d'obtenir des preuves diagnostiques collatérales (182).

1. TDM et IRM (ou bili-IRM)

Dans notre étude, l'examen le plus réalisé était la TDM abdominale (5/6).

Une hypertrophie diffuse du pancréas est l'un des traits caractéristiques les plus retrouvés dans la PAI (84,183–186). En effet, cette hypertrophie diffuse a été objectivée chez la majorité de nos patients (3/5), concordant avec les résultats de Lopez-Serrano et al et Dickerson et al (60%) (173,174). Ces mêmes auteurs ont également rapporté une hypertrophie localisée au niveau de la tête, du corps et de la queue du pancréas dans 32% et 36% des cas, mais qui n'ont pas été retrouvées dans notre série. Quant aux travaux de Ikeura et al (172), ils décrivent un nombre équivalent d'hypertrophies diffuse et focale, les classant en niveaux 1 et 2 de la classification de ICDC.

Une dilatation des voies biliaires a été notée chez tous nos patients contre 72% des patients de l'étude anglaise de Dickerson et al (174). Inversement, cette étude a aussi rapporté un rétrécissement des voies biliaires dans 68% des cas. Ce qui n'a été retrouvé que chez un seul de nos patients.

2 patients de notre série ont présenté un authentique processus tumoral du pancréas. L'étude de Dickerson et al (174) le retrouve dans 12% des cas.

Une dilatation du CPP a aussi été observée chez 1 patient. Cette dilatation est retrouvée chez seulement 4% des PAI dans l'étude anglaise (174), et 11% des cas dans l'étude espagnole de Lopez-Serrano et al (173).

La bili-IRM a été de mise chez 4/6 patients, objectivant un processus tumoral et une dilatation des voies biliaires chez l'ensemble des patients. Ces données diffèrent complètement des travaux espagnols (173) qui rapportent une dilatation des voies biliaires chez une minorité (20% des cas), ainsi qu'une hypertrophie diffuse du pancréas chez presque la moitié des patients, une hypertrophie localisée chez 27% des cas, un rétrécissement diffus du CPP et localisé du CPP, chacun dans 13% des cas, et une dilatation des voies biliaires dans seulement 20% des cas.

L'équipe japonaise de Kamisawa et al (3) se base essentiellement sur l'imagerie (TDM et CPRE) pour différencier la PAI du cancer de pancréas.

Les caractéristiques de la PAI sur la TDM sont l'hypertrophie du pancréas, un bord semblable à une capsule, et la présence de lésions extra-pancréatiques telles que la masse rétro-péritonéale et la sténose du canal biliaire intra-hépatique (les auteurs incluent également l'élargissement des glandes salivaires comme lésion d'imagerie extra-pancréatique) (17).

Les 3 caractéristiques de la PAI en CPRE sont un rétrécissement du CPP de 3 cm de long, des lésions en chapelet du CPP et un diamètre maximal de 5 mm en amont du CPP (17).

Selon cette stratégie, les patients ne présentant pas de caractéristiques d'imagerie suggérant une PAI sont traités comme des cancers (17).

Ceux qui présentent trois caractéristiques d'imagerie ou deux caractéristiques d'imagerie avec un taux sérique élevé d'IgG4 sont traités comme des PAI par corticothérapie (17).

Ceux qui ne présentent qu'une seule caractéristique ou ceux qui en présentent deux sans élévation des IgG4 sériques ne doivent recevoir de corticothérapie que si le bilan du cancer est négatif (17).

Toujours dans l'optique de distinguer les deux maladies, l'équipe américaine de Chari et al s'est fondée sur les caractéristiques de la TDM, réalisée chez tout patient présentant une masse pancréatique et/ou un ictère obstructif (127).

Trois groupes d'imagerie ont pu être identifiés :

- le groupe 1, Hypertrophie diffuse du pancréas, sans dilatation des canaux et avec un bord en forme de capsule, qui suggère fortement une PAI ;
- le groupe 2, Hypertrophie focale du pancréas sans dilatation canalaire ni atrophie pancréatique, qui est indéterminé, et le groupe 3, masse de faible densité avec dilatation canalaire et atrophie parenchymateuse, qui suggère fortement un cancer du pancréas (127).

Toutefois, 30 % des patients atteints de PAI devront avoir une biopsie pancréatique, un essai de corticoïdes ou une intervention chirurgicale pour établir le diagnostic (127).

Tableau 5 : Comparaison des stratégies japonaise et américaine pour distinguer le PAI du cancer du pancréas (17)

	Stratégie Japonaise	Stratégie Américaine
Type de l'étude	Étude rétrospective	Étude rétrospective
Nombre de patients (PAI/cancer pancréas)	87 (17/70)	148 (48/100)
Caractéristiques cliniques	Pas utile pour différencier la PAI du cancer du pancréas	Pas utile pour différencier la PAI du cancer du pancréas
Histologie	•Aspiration à l'aiguille fine pour diagnostiquer le cancer	•Aspiration à l'aiguille fine pour diagnostiquer le cancer •Biopsie du parenchyme pancréatique
Imagerie	CPRE : 3 caractéristiques TDM : 3 caractéristiques qui identifient ceux qui sont probablement atteint de PAI	•Caractéristiques sur TDM : 3 groupes : forte probabilité de PAI, indéterminée ou forte probabilité de cancer du pancréas
Biologie	IgG4	IgG4
AAO	Orienté vers la PAI	Orienté vers la PAI
Réponse aux corticoïdes	Utilisé dans l'algorithme	Utilisé dans l'algorithme

2. CPRE

Une seule CPRE a été effectuée chez nos patients montrant une sténose filiforme du 1/3 inférieur du canal cholédoque avec une légère dilatation sus-sténotique.

Dans notre contexte, la CPRE est surtout utilisée à visée thérapeutique (pose de prothèse biliaire ...), ce qui explique la faible incidence de cet examen.

Au Japon, la CPRE a visée diagnostique fait partie de l'arsenal indispensable pour poser le diagnostic de PAI.

3. Echo-endoscopie

Dans notre série, le signe le plus fréquemment retrouvé est un aspect hypoéchogène aréolaire mais homogène du pancréas. Bien que peu spécifique, il a été retrouvé chez 3 de nos patients, et était en faveur d'une pancréatite chronique diffuse.

La dilatation de la VBP a été mise en évidence chez 2 patients, orientant le diagnostic vers une cholangite associée.

L'écho-endoscopie est aussi un examen d'extension, permettant d'étudier l'envahissement des lésions (engainement de l'artère mésentérique supérieure sur plus de 180°)

L'écho-endoscopie a permis surtout d'avoir un échantillon histologique.

Dans notre série, l'EUS-FNA a été réalisée chez 3 patients. L'analyse anatomopathologique a montré un parenchyme pancréatique remanié par l'inflammation avec une absence de cellules tumorales malignes.

V. Cas de la Cholangite auto-immune isolée:

Un seul de nos patients a présenté une cholangite sclérosante à IgG4 inaugurale isolée sans pancréatite. Le problème diagnostique s'est alors posé avec un cholangiocarcinome (CC) en premier lieu, ou une cholangite sclérosante primitive (CSP).

Vu la difficulté pour distinguer entre les 3 entités, deux études japonaises rétrospectives ont été menées. D'un côté, l'équipe Tabata et al (187) a évalué 6 patients atteints de CS-IgG4 contre 42 patients atteints de CC. D'un autre côté, l'équipe de Tanaka et al (68) a comparé 197 patients atteints de CSP avec 43 patients atteints de CS-IgG4 sans lésions pancréatiques.

Étant donné la similitude des signes cliniques et de leur incidence chez les trois groupes, il est difficile de se fier aux critères cliniques seuls pour faire le diagnostic (68,187).

La présence d'une AAO liées aux IgG4-RD facilite grandement le diagnostic de CS-IgG4 (188). Bien qu'absente dans notre étude, tous les travaux estiment que 95 % de leurs patients présentent une AAO liées aux IgG4-RD (117).

De son côté, la CSP se caractérise par la présence de MICI, détectées chez 34% des patients, majoritairement sous forme de colite ulcéreuse (80%) (68). De même, un CC a été trouvé dans 7,3 % des cas. Bien que leurs prévalence soit relativement faible, aucune MICI ni CC n'ont été notées chez les patients atteints de CS-IgG4 ; rendant ces deux atteintes spécifiques à la CSP (68).

Tabaka et al (187) ont prouvé que les taux sériques d'IgG4 étaient significativement élevés chez tous les patients atteints de CS-IgG4, et chez seulement 1 patient atteint de CC, rejoignant l'étude de Oseini et al (189) qui déclare qu'un niveau d'IgG4 sérique à un seuil de quatre fois la limite supérieure de la normale est spécifique à 100 % pour les CS-IgG4, mais la sensibilité pour les CS-IgG4 n'est que de 26 % (189).

Les taux sériques de Ca 19-9 étaient significativement plus élevés et plus fréquents chez les patients atteints de CC (88,1% vs 40%), contrairement au rapport de Hirano et al (63), qui ont retrouvé 63% de patients atteint de CS-IgG4 avec des taux sériques de Ca 19-9 élevés. Ainsi, les marqueurs tumoraux sériques ne semblent pas aider à distinguer entre les CS-IgG4 et le CC (187).

Au total, les IgG4 sériques seuls et les marqueurs tumoraux seuls ne peuvent pas distinguer de manière fiable entre les CS-IgG4, le CC et la CSP (187).

Sur le plan morphologique, et dans la CSP, l'atteinte concerne principalement les VBEH (52% vs 33%), tandis que les VBIH ont été des lésions dominantes dans les CS-IgG4 sans atteinte pancréatique (58% vs 39%) (68).

En évaluant les deux entités en CPRE, Tabata et al démontrent que la sténose du canal biliaire semble être plus importante dans le CC que dans les CS-IgG4, et que la sténose du canal biliaire dans sa partie inférieure suggère fortement le diagnostic de CS-IgG4. Cependant, la longueur de la sténose du canal cholédoque n'était pas différente entre les deux maladies (187).

L'épaississement de la paroi du canal biliaire dans les zones non sténosées, tel qu'observé à la cholangiographie, était également plus fréquent chez les patients atteints de CS-IgG4 (100 % contre 12 %) (187).

Par contre, il n'y avait pas de différence significative entre les patients atteints de CS-IgG4 ou de CC dans l'incidence de l'épaississement de la paroi de la vésicule biliaire (187).

Kalaitzakis et al (118) ont rapporté que des études comparables menées au Japon, aux États-Unis et au Royaume-Uni ont montré une faible sensibilité de la cholangiographie pour différencier le cholangiocarcinome, la CSP et les CS-IgG4 et on peut avancer que le diagnostic des CS-IgG4 basé principalement sur le cholangiogramme sans histologie est douteux (117).

Sur le plan thérapeutique, il est primordial de distinguer les 3 entités. En effet, les CS-IgG4 répondent bien à la corticothérapie, alors que la CSP n'est traitée efficacement que par une transplantation de foie, et que le CC nécessite une intervention chirurgicale (65).

VI. Prise en charge thérapeutique

- **Corticothérapie :**

La PAI est une forme de pancréatite chronique qui répond bien à la thérapie aux corticoïdes (190). En effet, tous nos patients ont bénéficié du même protocole thérapeutique, avec une dose initiale variant de 40mg/j (4/6 des cas) et 60mg/j (2/6 des cas).

Ce même protocole est adopté par plusieurs écrits. Ikeura et al (172) recommandent une dose 1 mg/kg de poids corporel par jour pendant 2 à 3 semaines alors que Lopez-Serrano et al (173) indiquent 40 mg/24 h pendant 15 semaines. Ils s'accordent tous quant à la dégression de 5 mg par semaine (172,173).

L'expérience japonaise suggère que les doses initiales quotidiennes inférieures à 0,6 mg/kg de poids corporel, sont suffisantes pour l'induction de la rémission (49).

- **Réponse thérapeutique :**

Le traitement à la cortisone est généralement efficace et permet une rémission clinique chez la grande majorité des patients (175).

Une bonne réponse clinique, biologique et radiologique a été obtenue chez tous nos patients dans un délai de 2 à 4 semaines, à l'instar des travaux de Vujasinovic et al (175) qui rapportent une résolution des signes cliniques chez tous leurs patients. Ikeura et al (172) rapportent une bonne réponse clinique et/ou radiologique chez 98% des patients traités par corticothérapie seule.

A l'opposé, l'étude anglaise de Dickerson et al (174) rapporte une amélioration chez seulement la moitié des patients, tout comme Lopez-Serrano et al (173), qui décrivent une amélioration clinique, biologique et radiologique chez 59,5%, 84,6% et 72,4% respectivement, au bout de 2 à 5 semaine de traitement.

- **Autres traitements :**
 - **Immunosuppresseurs**

Dans l'étude de Ikeura et al (172), des médicaments immunosuppresseurs ont été utilisés chez 31% patients, principalement l'Azathioprine (79%), la Cyclosporine (7%), le Tamoxifène (7%), le Méthotrexate (3,5%) et la 6-mercaptopurine (3,5%). Les indicateurs de l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs étaient la rechute de la PAI chez 68% patients, les maladies auto-immunes associées chez 21% d'entre eux et des taux élevés d'IgG4 sériques après traitement par corticoïdes chez 11% d'entre eux (172).

- **Chirurgie**

Bien que la chirurgie ne soit pas un traitement de la PAI, certains patients référés pour forte suspicion de cancer sont opérés et c'est l'étude anatomopathologique qui finit par redresser le diagnostic (174).

Dickerson et al (174) illustrent ceci : sur 25 patients atteint de PAI de type I, presque la moitié (48%) ont été opérés et 16% ont été opérés et traités.

Au contraire, Lopez-Serrano et al et Ikeura et al (172,173) enregistrent respectivement 15% de patients opérés et 17 % patients opérés.

Un seul de nos patients a eu une dérivation biliaire et une biopsie chirurgicale qui a confirmé le diagnostic de PAI.

- **Guérison spontanée**

Certains cas de PAI ont été signalés dans la littérature montrant une rémission clinique et radiologique spontanée sans aucun traitement (172) (12% et 2% respectivement dans les travaux anglais et espagnols (173,174)).

- **Rechute :**

Dans les différentes séries, on enregistre un taux de rechute assez variable, allant de 50 % chez les auteurs espagnols (173) , à 27%, 26 % et 23,4% chez les britanniques, italiens et les japonais respectivement (67,172,174). Les patients traités par corticothérapie étaient moins exposés que ceux ayant subi une chirurgie pour développer une rechute (25% et 31% respectivement) (172). Au contraire, Ikeura et al (172) enregistrent une absence de rechute symptomatique chez les patients traités chirurgicalement.

Hirano et ses collaborateurs (190) ont signalé un taux élevé de rechutes cliniques après la fin du traitement d'entretien par corticoïdes, même chez les patients ayant une faible activité de la maladie (6). En effet, Lopez-Serrano et al (173) ont souligné que 56,2% des rechutes sont survenues plus souvent après l'arrêt du traitement, plutôt qu'à la dégression (31,2 %) ou pendant le traitement d'entretien (23,5 %).

Les travaux de Masamune et al et Lopez-Serrano et al (6,173) ont rapporté des rechutes au niveau du pancréas dans 47% et 49,7% des cas ; des rechutes extra-pancréatiques dans 35% et 30,5 % des cas ; des rechutes à la fois intra et extra-pancréatiques chez 18 % et 19,8 % des patients respectivement (6,173).

Dans notre série, les deux rechutes étaient pancréatiques.

Elles avaient un taux d'IgG4 très élevé, supérieur à 3 fois la normale. Ce qui concorde avec les travaux de Lopez-Serrano et Al (173) qui relie le taux élevé des IgG4 initial et le risque de rechute en rapportant que 52,9% patients ayant des taux sériques initiaux élevés d'IgG4 ont eu des rechutes contre seulement 18,8% patients avec des taux normaux d'IgG4.

A l'opposé, Masamune et al (6) confirment que les patients qui ont reçu une corticothérapie et qui ont gardé des taux d'IgG4 élevé ont développé des rechutes, ce qui reflète aussi les résultats de nos patients qui ont tous connu une régression des taux d'IgG4 sauf une minorité qui par la suite, ont connu une rechute de leur maladie.

- **Traitement de la rechute**

Bien qu'il soit établi que les corticoïdes constituent le traitement initial de référence, il n'y a pas de consensus clair concernant le traitement des rechutes (190).

Dans les cas de rechute, la réadministration ou l'augmentation de la dose de corticoïdes, et l'administration d'immunomodulateurs ou du Rituximab peuvent être efficaces (8,190).

Dans notre série de cas, tous les patients qui ont connu une rechute ont reçu un traitement à base de corticothérapie, à la même dose initiale que leur premier cycle (60mg/j pour le patient 4 et 40 mg/j pour le patient 5), et ont tous connu une rémission.

Nos données diffèrent sensiblement de l'étude de Lopez-Serrano et al (173) qui a obtenu une rémission chez 90,54 % de ses patients ayant subi une rechute. Cependant, plusieurs moyens thérapeutiques ont été utilisés, principalement l'association corticothérapie et Azathioprine (dose médiane de 100 (50-150) mg/jour) à 62% (173). La corticothérapie seule a été utilisée dans seulement 16% (173).

Cette étude ainsi que celle de Ikeura et al (172,173) rapportent aussi que tous les patients opérés présentant une récurrence ont été traités avec des corticoïdes, avec succès.

- **Traitement d'entretien**

La thérapie d'entretien utilisant de faibles doses de Prednisolone est couramment pratiquée au Japon, alors que la corticothérapie est interrompue après l'induction réussie de la rémission pour minimiser l'exposition aux corticoïdes en Europe et aux Etats-Unis (56).

En effet, afin de prévenir les rechutes, jusqu'à 85% des patients au Japon reçoivent systématiquement une thérapie d'entretien avec une faible dose de Prednisolone (6). Des rechutes sont survenues même quand une dose supérieure à 5mg/j été administrée (32,6% des patients), suggérant la nécessité d'un traitement d'entretien avec une Prednisolone de plus de 5 mg par jour pendant plus de 3 ans et l'établissement d'un consensus concernant le traitement de deuxième ligne dans les cas de rechute (6). Dans certains cas, des Immunomodulateurs épargnant les corticoïdes et une thérapie par le Rituximab pourraient être des options pour éviter l'augmentation des quantités cumulées de Prednisolone (190,191).

En Espagne aussi, le traitement d'entretien aux corticoïdes est administré à 73,8% patients, avec une fourchette de 1 à 30 mg (173).

Dans notre série, un seul patient est sous thérapie d'entretien, à dose de 5mg/j.

- **Pronostic à long terme**

Le pronostic à long terme de la maladie est inconnu. La PAI est souvent associée à un dysfonctionnement exocrine et endocrine du pancréas (173).

Bien que le diabète sucré fasse partie de la présentation initiale de la PAI selon plusieurs études (192–194), certains patients développent une exacerbation du diabète préexistant avec le début de la PAI ou le début de la corticothérapie.

De plus, la PAI est dans de nombreux cas associée à un dysfonctionnement exocrine du pancréas (192). La prévalence de l'insuffisance pancréatique exocrine dans la série espagnole était de 36% (173).

- **PAI et cancer**

Il est bien connu que la pancréatite chronique est un facteur de risque de cancer du pancréas (195). Le risque de cancer du pancréas en cas de PAI semble être similaire à celui d'autres formes de pancréatite chronique. Le risque de malignité dans la PAI est probablement plus élevé, bien que les données soient variables (196–198).

Dans l'étude de Masamune et al (6), 7,43% des patients, ayant un diagnostic définitif de PAI, ont développé un cancer du pancréas. Cette étude a aussi documenté la survenue synchrone du cancer et de la PAI dans 19,5% cas (6).

Dans la série de Dickerson et al (174), un cancer a été diagnostiqué chez 8% des patients, qui dans 75% était un cancer du pancréas. Shiokawa et al ont trouvé 18 cancers chez 13,9% des patient atteints de PAI, pendant une période de suivi médiane de 3,3 ans, signalant que le risque de cancer est le plus élevé pendant la première année suivant le diagnostic de PAI (198).

Concernant la CS-IgG4 et contrairement à la CSP, très peu de patients atteints de CS-IgG4 ont présenté une cirrhose décompensée avec ascite, une encéphalopathie hépatique ou des hémorragies variqueuses (117). En effet, la progression vers la cirrhose a été constatée dans 5,2 % de la cohorte britannique de Hugget et al (199) et 7,5 % de la cohorte américaine de Ghazale et al (56), respectivement.

L'apparition de CC est un événement rare chez les patients atteints de CS-IgG4, contrairement à la CSP qui est associée à un risque accru de CC et de carcinome de la vésicule biliaire (117).



Conclusion

La maladie liée aux IgG4 a été reconnue comme un trouble distinct uniquement durant ces dernières années, regroupant de nombreuses affections autrefois considérées comme des maladies isolées tels la PAI et la CS-IgG4. La PAI et la CS-IgG4 imitent considérablement les pathologies néoplasiques.

Par conséquent, dans toutes les équipes qui s'intéressent à cette pathologie, plusieurs patients ont été diagnostiqués à tort comme porteurs de cancers et ont dus subir des interventions chirurgicales lourdes avec une morbidité et une mortalité non négligeables.

Leurs diagnostics restent donc un défi clinique, nécessitant des examens biologiques, radiologiques et histologiques.

Dans ce travail, nous avons tenté d'étudier les caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques des patients atteints de PAI et de CS-IgG4 au sein de l'Institut National d'Oncologie.

Nos résultats concordent globalement avec ceux des différentes séries de la littérature et soulignent la difficulté posée par cette pathologie.

Il semble donc essentiel de savoir évoquer le diagnostic, d'en connaître les signes morphologiques typiques, d'inclure le dosage des IgG4 au moindre doute diagnostique, de réaliser des biopsies avant chirurgie pour cancer du pancréas en particulier en cas de présentation atypique de cancer.

La concertation multidisciplinaire reste la base de la prise en charge. Il est fondamental d'impliquer les gastro-entérologues, les radiologues, les chirurgiens et les anatomopathologistes afin de rassembler toutes les compétences pour poser le diagnostic.

La sensibilisation aux IgG4-RD permettra d'améliorer le diagnostic et d'élargir la portée des études internationales à l'avenir. Des études supplémentaires, en particulier des études comparatives internationales, sont nécessaires pour mieux cerner la PAI et la CS-IgG4, leurs caractéristiques et combler les lacunes dans nos connaissances. De même, une prise en charge consensuelle internationale reste à définir dans les phases initiales de la maladie et en cas de rechute.



RÉSUMÉ

Titre : Pancréatite et cholangite dysimmunitaire : Un diagnostic différentiel du cancer.

Auteur: TNACHERI OUAZZANI Zineb.

Mots clés : Pancréatite auto-immune – Cholangite auto-immune – Maladie à IgG4 – Adénocarcinome pancréatique – Cholangiocarcinome.

Introduction : Les pancréatites et cholangites dysimmunitaires sont des entités rares. Elles se caractérisent par une présentation peu spécifique, mimant un processus malin. Le but de notre étude est de faire la distinction entre la pancréatite auto-immune et l'adénocarcinome pancréatique d'un côté ; la cholangite auto-immune et le cholangiocarcinome d'un autre ; afin d'éviter des résections chirurgicales inutiles.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, menée à l'Unité de Gastroentérologie du Service de Chirurgie Oncologique Digestive de l'Institut National d'Oncologie de Rabat, sur une période allant de Mai 2018 à Aout 2020 ; incluant tous les patients ayant un diagnostic de pancréatite ou cholangite auto-immune, sur un faisceau d'arguments clinique, biologique, radiologique et/ou histologique.

Résultats : 6 patients ont répondu aux critères d'inclusion.

L'âge moyen était 52 ans. Tous les patients étaient de sexe masculin.

Cliniquement, tous nos patients présentaient un ictère cutanéomuqueux, accompagné de douleurs abdominales chez 5 patients. Les IgG4 étaient augmentés chez 5 patients et le Ca19-9 était positif dans 2 cas. Un syndrome de cholestase et/ou de cytolyse biologique a été retrouvé chez la majorité des patients. Les explorations radiologiques les plus réalisées étaient le scanner abdominal et l'écho-endoscopie.

Le protocole thérapeutique consistait en l'administration de corticoïde; suite auquel nos patients avaient connu une amélioration clinique, biologique et radiologique.

La rechute a été rapportée chez 2 patients, justifiant l'instauration d'un deuxième cycle de corticothérapie.

Conclusion : Malgré sa présentation fortement évocatrice de cancer, il est capitale de ne pas méconnaître le diagnostic de pancréatite et cholangite auto-immune afin d'assurer une prise en charge adéquate du patient et de lui éviter une chirurgie lourde.

SUMMARY

Title: Autoimmune pancreatitis and cholangitis: A differential diagnosis of cancer.

Author: TNACHERI OUAZZANI Zineb.

Keywords: Autoimmune pancreatitis - Autoimmune cholangitis - IgG4-related disease - Pancreatic adenocarcinoma - Cholangiocarcinoma.

Introduction: Autoimmune pancreatitis and cholangitis are rare entities. They are characterized by a non-specific presentation, mimicking a malignant process. The aim of our study is to distinguish between autoimmune pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma on one hand; autoimmune cholangitis and cholangiocarcinoma on the other hand; in order to avoid unnecessary surgical resections.

Material and methods: This is a retrospective study, conducted at the Gastroenterology Unit of the Digestive Oncology Surgery Department of the National Institute of Oncology in Rabat, between May 2018 and August 2020, including all patients diagnosed with autoimmune pancreatitis or cholangitis, based on clinical, biological, radiological and/or histological features.

Results: 6 patients were included in this case study.

The mean age was 52 years. All patients were male.

Clinically, all patients had obstructive jaundice. Abdominal pain was reported in 5 cases. IgG4 was increased in 5 patients and Ca19-9 was positive in 2 cases. Biological cholestasis and/or cytolysis syndrome was reported in the majority of patients. The most common radiological investigations were abdominal-CT and Endoscopic ultrasound.

The treatment with corticosteroids lead to the rapid and consistent induction of disease remission, based on clinical, serological and radiological response. Relapse occurred in 2 patients, and was treated with repeat further courses of steroid therapy

Conclusion: Despite its highly suggestive presentation of cancer, it is required to consider the diagnosis of pancreatitis and autoimmune cholangitis in order to provide the appropriate treatment and avoid major surgery.

ملخص

العنوان: آلتهااب المنااعي الذاتي للبنكرياس و القناة الصفرأوية: تشخيص تفاضلي للسرطان

المؤلف: طنشري الوزاني زينب

الكلمات الأساسية: آلتهااب المنااعي الذاتي للبنكرياس – آلتهااب المنااعي الذاتي للقناة الصفرأوية سرطان

البنكرياس – سرطان القناة الصفرأوية- مرض G4 –

مقدمة: تعتبر آلتهااب المنااعي الذاتي للبنكرياس و القناة الصفرأوية امراض نادرة .كما انها تتميز

بأعراض غير محددة، تشبه أعراض الأمراض الخبيثة .يتجلى هدف دراستنا، في التمييز بين آلتهااب المنااعي الذاتي للبنكرياس و سرطان البنكرياس من جهة، و بين آلتهااب المنااعي الذاتي للقناة الصفرأوية و سرطان القناة الصفرأوية من جهة أخرى؛ و ذلك من اجل تفادي الإستئصال الجراحي الغير الضروري

المواد و الطريقة: هذه دراسة باثر رجعي ، تم إجراؤها في وحدة أمراض الجهاز الهضمي التابعة لقسم جراحة أورام الجهاز الهضمي بالمعهد الوطني للأورام بالرباط؛ خلال فترة تتراوح بين ماي 2018 إلى غشت 2020؛ ضمت جميع المرضى الذين تم تشخيصهم بالتهاب المنااعي الذاتي للبنكرياس أو للأقنية الصفرأوية ، بناء على معايير سريرية، بيولوجية وإشعاعية و/أو نسيجية

النتائج: تم ادراج 6 مرضى في هذه الدراسة.

بلغ متوسط الأعمار 52 سنة .كان جميع المرضى من الذكور.

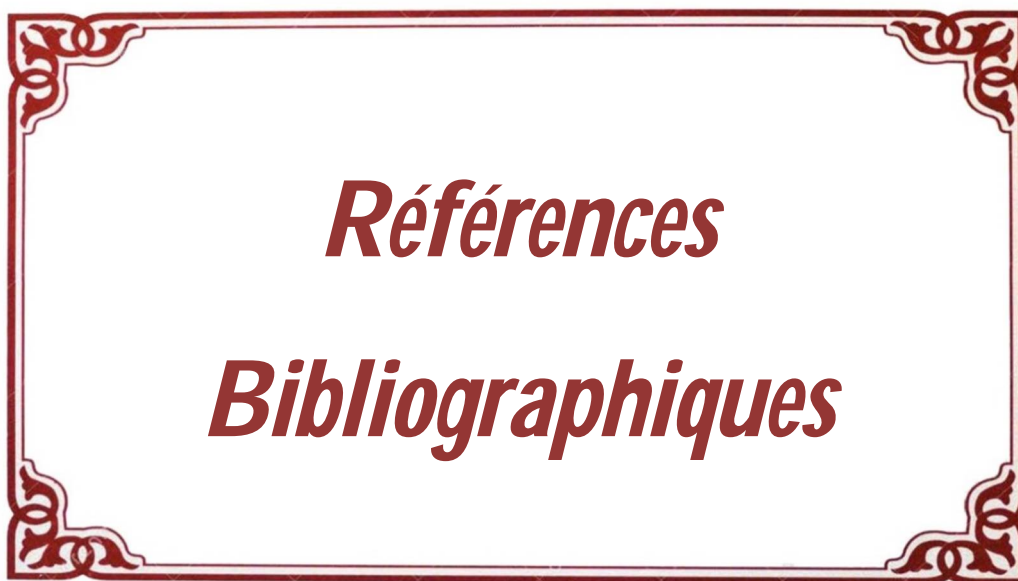
عانى جميع المرضى من اليرقان الجلدي، مصحوبًا بألم في البطن في 5 حالات .سجلت معدلات عالية من IgG4 عند 5 حالات .وكان Ca 19-9 إيجابيًا في حالتين .تم العثور على ركود صفرأوي و / أو متلازمة انحلال الخلايا البيولوجية في غالبية المرضى .كانت الفحوصات الإشعاعية الأكثر شيوعًا هي الرنين المغناطيسي والتنظير الداخلي بالصدى

يستند العلاج على إعطاء الكورتيكوستيرويدات؛ حصل اثرهى مرضانا على تحسن سريري وبيولوجي وإشعاعي

تم العثور عن الانتكاس عند مريضين ، ما يبرر دورة ثانية من العلاج بالكورتيكوستيرويد

خاتمة: يبقى تشخيص آلتهااب المنااعي الذاتي للبنكرياس وللقناة الصفرأوية تحدي يجب مواجهته، رغم

أعراضه لتي توحى بقوة إلى السرطان ؛ و ذلك من اجل منح العلاج المناسب و تفادي الجراحة المفرطة



Références
Bibliographiques

- [1]. Gill M, Brar K, Godara R, Bhargava S, Sachdeva B, Sen R, et al. Autoimmune pancreatitis masquerading as carcinoma head of pancreas: A case report and review of literature. *Ann Med Surg.* 2019 Sep;45:82–5.
- [2]. Lévy P, Hammel P, Ruszniewski P. Pancréatite auto-immune. *Presse Med.* 2007 Dec;36(12):1925–34.
- [3]. Kamisawa T, Imai M, Yui Chen P, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, et al. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Pancreas.* 2008 Oct;37(3):e62-7.
- [4]. Uchida K, Okazaki K. Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2018 Apr 19;53(4):475–83.
- [5]. Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazaki K. Advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug;3(8):575–85.
- [6]. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol.* 2019 Dec 23;
- [7]. Philogene K, Basar O, Brugge WR. Autoimmune Pancreatitis. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2019.
- [8]. Park DH, Kim M-H, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009 Dec 1;58(12):1680–9.
- [9]. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol.* 2007 Jan;20(1):23–8.
- [10]. 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 Mar 8;344(10):732–8.
- [11]. Sandrasegaran K, Menias CO. Imaging in Autoimmune Pancreatitis and Immunoglobulin G4-Related Disease of the Abdomen. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018 Sep;47(3):603–19.
- [12]. Lara LP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005 Apr;7(2):101–6.

- [13]. Erkelens G, Vleggaar F, Lesterhuis W, van Buuren H, van der Werf S. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet*. 1999 Jul;354(9172):43–4.
- [14]. Kim K-P, Kim M-H, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):1214–1214.
- [15]. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* [Internet]. 2007 May 22;42(S18):6–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-007-2043-y>
- [16]. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan. *Gastroenterology*. 2003 Nov;125(5):1557–8.
- [17]. Sugumar A, Chari ST. Distinguishing Pancreatic Cancer From Autoimmune Pancreatitis: A Comparison of Two Strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;7(11):S59–62.
- [18]. SARLES H, SARLES JC, MURATORE R, GUIEN C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis*. 1961 Jul;6:688–98.
- [19]. Nakano S, Takeda I, Kitamura K, Watahiki H, Iinuma Y, Takenaka M. Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjögren's syndrome. *Am J Dig Dis*. 1978 May;23(5):S75–9.
- [20]. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982–4.
- [21]. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2811–2.
- [22]. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch*. 2004 Dec;445(6):552–63.
- [23]. 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 Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):140–8.

- [24]. Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):22–5.
- [25]. 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 Apr;22(4):387–95.
- [26]. 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 Aug;27(8):1119–27.
- [27]. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JKC, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3061–7.
- [28]. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet (London, England)*. 2002 Apr 20;359(9315):1403–4.
- [29]. Stone JH. Immunoglobulin G4-Related Disease. In: *The Autoimmune Diseases*. Elsevier; 2020. p. 715–26.
- [30]. Madhani K, Farrell JJ. Management of Autoimmune Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2018 Oct;28(4):493–519. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052515718307219>
- [31]. A. Vonlaufen, J.L. Frossard. *Pancréatite auto-immune*. 2010;
- [32]. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas*. 2003 Jul;27(1):1–13.
- [33]. Nahon Uzan K, Lévy P, O’Toole D, Belmatoug N, Vullierme MP, Couvelard A, et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Sep;3(9):903–9.
- [34]. Palazzo L. *Pancréatite auto-immune*. POST’U. 2017.
- [35]. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-Related Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(15):e680.

- [36]. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamauchi M, et al. Lesional CD4+ IFN- γ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):377–85.
- [37]. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Deshpande V, Della-Torre E, Wallace ZS, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):825–38.
- [38]. 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 Apr;40(3):352–8.
- [39]. Klöppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. *Mod Pathol*. 2007 Feb;20 Suppl 1:S113-31.
- [40]. Chari ST, Kloepfel 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.
- [41]. Deshpande V, Chicano S, Chiocca S, Finkelberg D, Selig MK, Mino-Kenudson M, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol*. 2006 Dec;30(12):1537–45.
- [42]. Deshpande V, Gupta R, Sainani N, Sahani D V, Virk R, Ferrone C, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jan;35(1):26–35.
- [43]. Rebours V, Lévy P. Les deux formes de la pancréatite auto-immune. *Presse Med*. 2012 Jun;41(6):580–92.
- [44]. Klöppel G, Sipos B, Zamboni G, Kojima M, Morohoshi T. Autoimmune pancreatitis: histo- and immunopathological features. *J Gastroenterol*. 2007 May 22;42(S18):28–31.
- [45]. 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(1):76–80.
- [46]. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, Sawaki A, Hoki N, Hara K, et al. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol*. 2009;44(7):742–50.

- [47]. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995 Jul;40(7):1561–8.
- [48]. Kawa S. Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP). *Semin Liver Dis*. 2016;36(3):257–73.
- [49]. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Apr 18;49(4):567–88.
- [50]. de Pretis N, Vieceli F, Brandolese A, Brozzi L, Amodio A, Frulloni L. Autoimmune pancreatitis not otherwise specified (NOS): Clinical features and outcomes of the forgotten type. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019 Dec;18(6):576–9.
- [51]. Kanai K, Maruyama M, Kameko F, Kawasaki K, Asano J, Oguchi T, et al. Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Features Similar to Advanced Chronic Pancreatitis With Functional Insufficiency Following Severe Calcification. *Pancreas*. 2016;45(8):1189–95.
- [52]. Kawa S, Kiyosawa K, Hamano H. Autoimmune Pancreatitis and Immunoglobulin G4-Related Disease. In: *The Autoimmune Diseases*. Elsevier; 2020. p. 1173–88.
- [53]. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;4(8):1010–6; quiz 934.
- [54]. 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 Sep;104(9):2288–94.
- [55]. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, et al. Evaluation and Management of Autoimmune Pancreatitis: Experience at a Large US Center. *Am J Gastroenterol*. 2009 Sep 16;104(9):2295–306.
- [56]. 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 Mar;134(3):706–15.

- [57]. 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 Feb;93(2):260–3.
- [58]. Kuroiwa T, Suda T, Takahashi T, Hirono H, Natsui M, Motoyama H, et al. Bile duct involvement in a case of autoimmune pancreatitis successfully treated with an oral steroid. *Dig Dis Sci*. 2002 Aug;47(8):1810–6.
- [59]. Keil R, Šnajdauf J, Kalousová J, Nevolová P, Kodet R. Idiopathic Fibrosing Pancreatitis Presenting with Obstructive Jaundice in a Child. *Eur J Pediatr Surg*. 2001 Oct;11(5):328–30.
- [60]. Külling D, Tresch S, Renner E. Triad of sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjögren's syndrome: Case report and review. *Gastrointest Endosc*. 2003 Jan;57(1):118–20.
- [61]. Ichimura T, Kondo S, Ambo Y, Hirano S, Ohmi M, Okushiba S, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 49(47):1221–4.
- [62]. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: Report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc*. 2001 Apr;53(4):518–22.
- [63]. Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y, Yamamoto N, Sasahira N, Toda N, et al. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 Nov;1(6):453–64.
- [64]. Hamano H, Kawa S, Uehara T, Ochi Y, Takayama M, Komatsu K, et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc*. 2005 Jul;62(1):152–7.
- [65]. Nakazawa T. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7661.
- [66]. Madhusudhan KS, Das P, Gunjan D, Srivastava DN, Garg PK. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: A Clinical and Imaging Review. *Am J Roentgenol*. 2019 Dec;213(6):1221–31.
- [67]. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, et al. Nationwide Epidemiological Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 2015 May;44(4):535–9.

- [68]. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Jan;21(1):43–50.
- [69]. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb 5;22(1):21–30.
- [70]. Zen Y, Nakanuma Y, Portmann B. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: pathologic features and histologic mimics. *Semin Diagn Pathol.* 2012 Nov;29(4):205–11.
- [71]. 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 Sep 18;25(9):1181–92.
- [72]. Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, Pratt DS, Mentha G, Rubbia-Brandt L, et al. IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol.* 2009 Oct 24;22(10):1287–95.
- [73]. Kawakami H, Zen Y, Kuwatani M, Eto K, Haba S, Yamato H, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: Histological assessment of biopsies from Vater’s ampulla and the bile duct. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Oct;25(10):1648–55.
- [74]. Hegnhøj J, Hansen CP, Rannem T, Søbirk H, Andersen LB, Andersen JR. Pancreatic function in Crohn’s disease. *Gut.* 1990 Sep;31(9):1076–9.
- [75]. 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 Aug;94(8):2141–8.
- [76]. Rasmussen HH, Fonager K, Sørensen 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 Feb;34(2):199–201.
- [77]. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2007 Aug;102(8):1646–53.
- [78]. Taguchi M, Kihara Y, Nagashio Y, Yamamoto M, Otsuki M, Harada M. Decreased production of immunoglobulin M and A in autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2009;44(11):1133–9.

- [79]. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut*. 2002 Jul;51(1):1–4.
- [80]. Lee LK, Sahani D V. Autoimmune pancreatitis in the context of IgG4-related disease: review of imaging findings. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7;20(41):15177–89.
- [81]. Kawamoto S, Siegelman SS, Hruban RH, Fishman EK. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis): evaluation with multidetector CT. *Radiographics*. 28(1):157–70.
- [82]. Hafezi-Nejad N, Singh VK, Fung C, Takahashi N, Zaheer A. MR Imaging of Autoimmune Pancreatitis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018 Aug;26(3):463–78.
- [83]. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Baert AL, et al. Nonalcoholic duct-destructive chronic pancreatitis: imaging findings. *Am J Roentgenol*. 1998 Mar;170(3):643–7.
- [84]. Sahani D V, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology*. 2004 Nov;233(2):345–52.
- [85]. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Fujii T, Motoo Y, Okai T, et al. Clinical study of chronic pancreatitis with focal irregular narrowing of the main pancreatic duct and mass formation: comparison with chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Pancreas*. 2002 Oct;25(3):283–9.
- [86]. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Watanabe H, Motoo Y, Okai T, et al. Clinical and imaging features of autoimmune pancreatitis with focal pancreatic swelling or mass formation: comparison with so-called tumor-forming pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2679–87.
- [87]. Carbognin G, Girardi V, Biasiutti C, Camera L, Manfredi R, Frulloni L, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging findings on contrast-enhanced MR, MRCP and dynamic secretin-enhanced MRCP. *Radiol Med*. 2009 Dec;114(8):1214–31.
- [88]. Rehnitz C, Klauss M, Singer R, Ehehalt R, Werner J, Büchler MW, et al. Morphologic patterns of autoimmune pancreatitis in CT and MRI. *Pancreatology*. 2011;11(2):240–51.
- [89]. Kim HJ, Kim YK, Jeong WK, Lee WJ, Choi D. Pancreatic duct “Icicle sign” on MRI for distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma in the proximal pancreas. *Eur Radiol*. 2015 Jun;25(6):1551–60.

- [90]. Furukawa N, Muranaka T, Yasumori K, Matsubayashi R, Hayashida K, Arita Y. Autoimmune pancreatitis: radiologic findings in three histologically proven cases. *J Comput Assist Tomogr.* 22(6):880–3.
- [91]. Zaheer A, Fishman EK, Pittman ME, Hruban RH, editors. *Pancreatic Imaging.* Cham: Springer International Publishing; 2017.
- [92]. Martínez-de-Alegría A, Baleato-González S, García-Figueiras R, Bermúdez-Naveira A, Abdulkader-Nallib I, Díaz-Peromingo JA, et al. IgG4-related Disease from Head to Toe. *Radiographics.* 35(7):2007–25.
- [93]. 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 Dec;98(12):2694–9.
- [94]. Shanbhogue AKP, Fasih N, Surabhi VR, Doherty GP, Shanbhogue DKP, Sethi SK. A Clinical and Radiologic Review of Uncommon Types and Causes of Pancreatitis. *RadioGraphics.* 2009 Jul;29(4):1003–26.
- [95]. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yamamoto K, Mizuno S, Yagioka H, et al. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2010 Jan;71(1):85–90.
- [96]. Vlachou PA, Khalili K, Jang H-J, Fischer S, Hirschfield GM, Kim TK. IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. *Radiographics.* 31(5):1379–402.
- [97]. Fujita A, Sakai O, Chapman MN, Sugimoto H. IgG4-related disease of the head and neck: CT and MR imaging manifestations. *Radiographics.* 32(7):1945–58.
- [98]. Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, Matsubara S, Togawa O, Arizumi T, et al. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Intern Med J.* 2006 Jan;36(1):58–61.
- [99]. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology.* 2009 Apr;251(1):260–70.
- [100]. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology.* 2007 Mar;242(3):791–801.

- [101]. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol*. 2010 Nov;76(2):228–38.
- [102]. Sohn J-H, Byun JH, Yoon SE, Choi EK, Park SH, Kim M-H, et al. Abdominal extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis: radiological findings and changes after therapy. *Eur J Radiol*. 2008 Sep;67(3):497–507.
- [103]. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Yoshikawa J, et al. Immunoglobulin G4-related Periaortitis and Periarteritis: CT Findings in 17 Patients. *Radiology*. 2011 Nov;261(2):625–33.
- [104]. Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, Endo M, Matsumoto Y, Kasashima F. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2009 May;49(5):1264–71; discussion 1271.
- [105]. Kawamoto S, Siegelman SS, Hruban RH, Fishman EK. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with obstructive jaundice: CT and pathology features. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Oct;183(4):915–21.
- [106]. Choi S-Y, Kim SH, Kang TW, Song KD, Park HJ, Choi Y-H. Differentiating Mass-Forming Autoimmune Pancreatitis From Pancreatic Ductal Adenocarcinoma on the Basis of Contrast-Enhanced MRI and DWI Findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Feb;206(2):291–300.
- [107]. Ichikawa T, Sou H, Araki T, Arbab AS, Yoshikawa T, Ishigame K, et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology*. 2001 Oct;221(1):107–16.
- [108]. Rodrigues-Pinto E, Grimm I, Baron T. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration vs. fine-needle biopsy: tissue is always the issue. *Endosc Int Open*. 2016 May 20;04(05):E506–7.
- [109]. Iwashita T, Yasuda I, Doi S, Ando N, Nakashima M, Adachi S, et al. Use of Samples From Endoscopic Ultrasound-Guided 19-Gauge Fine-Needle Aspiration in Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar;10(3):316–22.

- [110]. Kanno A, Ishida K, Hamada S, Fujishima F, Unno J, Kume K, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA by using a 22-gauge needle based on the International Consensus Diagnostic Criteria. *Gastrointest Endosc.* 2012 Sep;76(3):594–602.
- [111]. Detlefsen S, Mortensen MB, Pless TK, Crije A-S, de Muckadell OBS. Laparoscopic and Percutaneous Core Needle Biopsy Plays a Central Role for the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis in a Single-Center Study From Denmark. *Pancreas.* 2015 Aug;44(6):845–58.
- [112]. DiMaio C, Kolb J, Benias P, Shah H, Shah S, Haluszka O, et al. Initial experience with a novel EUS-guided core biopsy needle (SharkCore): results of a large North American multicenter study. *Endosc Int Open.* 2016 Aug 30;04(09):E974–9.
- [113]. Kandel P, Tranesh G, Nassar A, Bingham R, Raimondo M, Woodward TA, et al. EUS-guided fine needle biopsy sampling using a novel fork-tip needle: a case-control study. *Gastrointest Endosc.* 2016 Dec;84(6):1034–9.
- [114]. Kerdsirichairat T, Saini SD, Chamberlain PR, Prabhu A. Autoimmune Pancreatitis Diagnosed with Core Biopsy Obtained from a Novel Fork-Tip EUS Needle. *ACG Case Reports J.* 2017;4(1):e7.
- [115]. Nakazawa T, Shimizu S, Naitoh I. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis.* 2016 Jul 28;36(03):216–28.
- [116]. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic Classification of Sclerosing Cholangitis With Autoimmune Pancreatitis by Cholangiography. *Pancreas.* 2006 Mar;32(2):229.
- [117]. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, et al. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;15(6):920-926.e3.
- [118]. Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, et al. Endoscopic Retrograde Cholangiography Does Not Reliably Distinguish IgG4-Associated Cholangitis From Primary Sclerosing Cholangitis or Cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Sep;9(9):800-803.e2.
- [119]. Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *J Gastroenterol.* 2016 Apr 27;51(4):295–312.

- [120]. Matsubayashi H, Furukawa H, Maeda A, Matsunaga K, Kanemoto H, Uesaka K, et al. Usefulness of positron emission tomography in the evaluation of distribution and activity of systemic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2009;9(5):694–9.
- [121]. Shigekawa M, Yamao K, Sawaki A, Hara K, Takagi T, Bhatia V, et al. Is 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography meaningful for estimating the efficacy of corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 May;17(3):269–74.
- [122]. Lee TY, Kim M-H, Park DH, Seo DW, Lee SK, Kim JS, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Aug;193(2):343–8.
- [123]. Kim M-H, Kwon S. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2007 May 22;42(S18):42–9.
- [124]. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim M-H, Kamisawa T, Kawa S, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008;43(6):403–8.
- [125]. 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 Jun;41(7):626–31.
- [126]. Kennedy T, Preczewski L, Stocker SJ, Rao SM, Parsons WG, Wayne JD, et al. Incidence of benign inflammatory disease in patients undergoing Whipple procedure for clinically suspected carcinoma: a single-institution experience. *Am J Surg*. 2006 Mar;191(3):437–41.
- [127]. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, et al. A Diagnostic Strategy to Distinguish Autoimmune Pancreatitis From Pancreatic Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;7(10):1097–103.
- [128]. Betancur-Vásquez L, Gonzalez-Hurtado D, Arango-Isaza D, Rojas-Villarraga A, Hernandez-Parra D, Carmona S, et al. Enfermedad relacionada con IgG4: ¿es el rituximab la mejor estrategia terapéutica en los casos refractarios a terapia convencional? Resultados de una revisión sistemática. *Reumatol Clínica*. 2019 Jan;

- [129]. Matsubayashi H, Ishiwatari H, Imai K, Kishida Y, Ito S, Hotta K, et al. Steroid Therapy and Steroid Response in Autoimmune Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 30;21(1):257.
- [130]. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M, Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2010 Mar;45(3):249–65.
- [131]. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, et al. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol.* 2017 Aug;52(8):955–64.
- [132]. Buijs J, Cahen DL, van Heerde MJ, Rauws EA, de Buy Wenniger LJM, Hansen BE, et al. The Long-Term Impact of Autoimmune Pancreatitis on Pancreatic Function, Quality of Life, and Life Expectancy. *Pancreas.* 2015 Oct;44(7):1065–71.
- [133]. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009 Nov;58(11):1504–7.
- [134]. Matsubayashi H, Yoneyama M, Nanri K, Sugimoto S, Shinjo K, Kakushima N, et al. Determination of steroid response by abdominal ultrasound in cases with autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2013 Dec;45(12):1034–40.
- [135]. Klöppel G, Detlefsen S, Chari ST, Longnecker DS, Zamboni G. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J Gastroenterol.* 2010 Aug;45(8):787–93.
- [136]. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2016 May;111(5):733–43.
- [137]. Matsubayashi H, Sawai H, Kimura H, Yamaguchi Y, Tanaka M, Kakushima N, et al. Characteristics of autoimmune pancreatitis based on serum IgG4 level. *Dig Liver Dis.* 2011 Sep;43(9):731–5.
- [138]. Kubota K, Watanabe S, Uchiyama T, Kato S, Sekino Y, Suzuki K, et al. Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated/not treated with corticosteroids. *J Gastroenterol.* 2011 Jun 15;46(6):834–42.

- [139]. Zhu L, Xue H, Zhang W, Wang Q, Tan B, Lai Y, et al. Pancreaticobiliary involvement in treated type 1 autoimmune pancreatitis: Imaging pattern and risk factors for disease relapse. *Eur J Radiol.* 2019 Nov;120:108673.
- [140]. Shimizu K, Tahara J, Takayama Y, Akao J, Ajihara T, Nagao K, et al. Assessment of the Rate of Decrease in Serum IgG4 Level of Autoimmune Pancreatitis Patients in Response to Initial Steroid Therapy as a Predictor of Subsequent Relapse. *Pancreas.* 2016 Oct;45(9):1341–6.
- [141]. Kawa S, Ito T, Watanabe T, Maruyama M, Hamano H, Maruyama M, et al. The Utility of Serum IgG4 Concentrations as a Biomarker. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:198314.
- [142]. Culver EL, Sadler R, Bateman AC, Makuch M, Cargill T, Ferry B, et al. Increases in IgE, Eosinophils, and Mast Cells Can be Used in Diagnosis and to Predict Relapse of IgG4-Related Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Sep;15(9):1444-1452.e6.
- [143]. Matsubayashi H, Uesaka K, Kanemoto H, Asakura K, Kakushima N, Tanaka M, et al. Soluble IL-2 Receptor, a New Marker for Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas.* 2012 Apr;41(3):493–6.
- [144]. Lanzillotta M, Della-Torre E, Milani R, Bozzolo E, Bozzalla-Cassione E, Rovati L, et al. Increase of circulating memory B cells after glucocorticoid-induced remission identifies patients at risk of IgG4-related disease relapse. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):222.
- [145]. Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan VS, Stone JH, Pillai S. Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy. *Allergy.* 2014 Mar;69(3):399–402.
- [146]. Frulloni L, Lunardi C. Serum IgG4 in autoimmune pancreatitis: a marker of disease severity and recurrence? *Dig Liver Dis.* 2011 Sep;43(9):674–5.
- [147]. Moon S-H, Kim M-H, Park DH, Hwang CY, Park SJ, Lee SS, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut.* 2008 Dec;57(12):1704–12.
- [148]. Matsubayashi H, Kishida Y, Iwai T, Murai K, Yoshida M, Imai K, et al. Transpapillary biliary stenting is a risk factor for pancreatic stones in patients with autoimmune pancreatitis. *Endosc Int Open.* 2016 Aug 8;04(08):E912–7.

- [149]. Okabe Y, Ishida Y, Kaji R, Sugiyama G, Yasumoto M, Naito Y, et al. Endoscopic ultrasonographic study of autoimmune pancreatitis and the effect of steroid therapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 May;19(3):266–73.
- [150]. Matsubayashi H, Imai K, Kusumoto K, Ono H. Suspected autoimmune pancreatitis--an indication for steroid treatment? *Dig Liver Dis.* 2010 Jul;42(7):525–6.
- [151]. Matsubayashi H, Furukawa H, Uesaka K, Sasaki K, Ono H, Hruban RH. Autoimmune pancreatitis accompanied by cholecystitis, periaortitis and pseudotumors of the liver. *Case Rep Gastroenterol.* 2008 May 24;2(2):155–61.
- [152]. Sasahira N, Kawabe T, Nakamura A, Shimura K, Shimura H, Itobayashi E, et al. Inflammatory pseudotumor of the liver and peripheral eosinophilia in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2005 Feb 14;11(6):922–5.
- [153]. Campbell SN, Rubio E, Loschner AL. Clinical Review of Pulmonary Manifestations of IgG4-related Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Nov;11(9):1466–75.
- [154]. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol.* 2006 Jun;41(7):613–25.
- [155]. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: Results from a long-term follow-up study. *Pancreatology.* 2005 Jan;5(2–3):234–40.
- [156]. Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term Outcome of Autoimmune Pancreatitis after Oral Prednisolone Therapy. *Intern Med.* 2006;45(8):497–501.
- [157]. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut.* 2007 Dec 1;56(12):1719–24.
- [158]. 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 Dec;66(6):1142–51.
- [159]. Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol.* 2007 May 22;42(S18):50–8.

- [160]. Kamisawa T, Okamoto A, Wakabayashi T, Watanabe H, Sawabu N. Appropriate steroid therapy for autoimmune pancreatitis based on long-term outcome. *Scand J Gastroenterol*. 2008 Jan 8;43(5):609–13.
- [161]. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 17(1):1–6.
- [162]. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan V, Kulikova M, et al. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2236–43.
- [163]. Lanzillotta M, Della-Torre E, Stone JH. Roles of Plasmablasts and B Cells in IgG4-Related Disease: Implications for Therapy and Early Treatment Outcomes. In 2016. p. 85–92.
- [164]. Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, Baghai-Sain S, Sun N, Kaneko N, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):968-981.e14.
- [165]. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):679–87.
- [166]. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):190–5.
- [167]. Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, Bozzolo E, Baldissera E, Milani R, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med*. 2019 Dec;
- [168]. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015 Jul;67(7):1688–99.
- [169]. Della-Torre E, Stone JH. “How I manage” IgG4-Related Disease. *J Clin Immunol*. 2016 Nov 26;36(8):754–63.
- [170]. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1171–7.

- [171]. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1771–80.
- [172]. Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, Negrelli R, Capelli P, Amodio A, et al. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. *United Eur Gastroenterol J*. 2013 Aug;1(4):276–84.
- [173]. López-Serrano A, Crespo J, Pascual I, Salord S, Bolado F, Del-Pozo-García AJ, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis in Spain based on the International Consensus Diagnostic Criteria: A multi-centre study. *Pancreatology*. 2016 May;16(3):382–90.
- [174]. Dickerson LD, Farooq A, Bano F, Kleeff J, Baron R, Raraty M, et al. Differentiation of Autoimmune Pancreatitis from Pancreatic Cancer Remains Challenging. *World J Surg*. 2019 Jun 27;43(6):1604–11.
- [175]. Vujasinovic M, Valente R, Maier P, von Beckerath V, Haas SL, Arnelo U, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. *Pancreatology*. 2018 Dec;18(8):900–4.
- [176]. Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Tsuruta K, et al. Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2011 Jan 8;46(1):108–16.
- [177]. Löhr J-M, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United Eur Gastroenterol J*. 2020 Jul 18;8(6):637–66.
- [178]. Chang M-C, Liang P-C, Jan S, Yang C-Y, Tien Y-W, Wei S-C, et al. Increase diagnostic accuracy in differentiating focal type autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer with combined serum IgG4 and CA19-9 levels. *Pancreatology*. 2014 Sep;14(5):366–72.
- [179]. van Heerde MJ, Buijs J, Hansen BE, de Waart M, van Eijck CHJ, Kazemier G, et al. Serum Level of Ca 19-9 Increases Ability of IgG4 Test to Distinguish Patients with Autoimmune Pancreatitis from Those with Pancreatic Carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2014 Jan 3;
- [180]. Yan T, Ke Y, Chen Y, Xu C, Yu C, Li Y. Serological characteristics of autoimmune pancreatitis and its differential diagnosis from pancreatic cancer by using a combination of carbohydrate antigen 19-9, globulin, eosinophils and hemoglobin. Haybaeck J, editor. *PLoS One*. 2017 Apr 3;12(4):e0174735.

- [181]. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. In 2015. p. 247–60.
- [182]. 182. Takahashi N. CT and MR features of autoimmune pancreatitis. 2013;
- [183]. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, Sandanayake N, Amin Z, Lees WR, et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2417–25.
- [184]. Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 May;170(5):1323–7.
- [185]. Suzuki K, Itoh S, Nagasaka T, Ogawa H, Ota T, Naganawa S. CT findings in autoimmune pancreatitis: assessment using multiphase contrast-enhanced multisection CT. *Clin Radiol*. 2010 Sep;65(9):735–43.
- [186]. 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 Feb;190(2):280–6.
- [187]. Tabata T, Kamisawa T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, Kuwata G, et al. Differentiating Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Cholangitis from Hilar Cholangiocarcinoma. *Gut Liver*. 2013 Mar 15;7(2):234–8.
- [188]. Tanaka A. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Gut Liver*. 2019 May 15;13(3):300–7.
- [189]. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale A, Kaiya J, Moser CD, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011 Sep 2;54(3):940–8.
- [190]. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013 Dec;62(12):1771–6.
- [191]. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1607–15.

- [192]. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, et al. Pancreatic Endocrine and Exocrine Function and Salivary Gland Function in Autoimmune Pancreatitis Before and After Steroid Therapy. *Pancreas*. 2003 Oct;27(3):235–8.
- [193]. Ito T, Kawabe K, Arita Y, Hisano T, Igarashi H, Funakoshi A, et al. Evaluation of Pancreatic Endocrine and Exocrine Function in Patients With Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas*. 2007 Mar;34(2):254–9.
- [194]. Miyamoto Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, et al. Short and Long-Term Outcomes of Diabetes Mellitus in Patients with Autoimmune Pancreatitis after Steroid Therapy. *Gut Liver*. 2012 Oct 15;6(4):501–4.
- [195]. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin A V., et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2016 Dec 22;2(1):16022.
- [196]. 196. Hirano K, Tada M, Sasahira N, Isayama H, Mizuno S, Takagi K, et al. Incidence of Malignancies in Patients with IgG4-related Disease. *Intern Med*. 2014;53(3):171–6.
- [197]. Hirano K, Isayama H, Tada M, Koike K. Association between autoimmune pancreatitis and malignancy. *Clin J Gastroenterol*. 2014 Jun 18;7(3):200–4.
- [198]. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, Kawanami C, Mimura J, Yamashita Y, et al. Risk of Cancer in Patients With Autoimmune Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):610–7.
- [199]. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, et al. Type 1 Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Sclerosing Cholangitis Is Associated With Extrapancreatic Organ Failure, Malignancy, and Mortality in a Prospective UK Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2014 Oct;109(10):1675–83.

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 الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر 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 اختياري ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 287

سنة : 2020

الالتهاب المناعي الذاتي للبنكرياس والقناة الصفراوية تشخيص تفاضلي لسرطان

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة زينب طنشري الوزاني

المزادة في 25 نونبر 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الالتهاب المناعي الذاتي للبنكرياس؛ الالتهاب المناعي الذاتي للقناة الصفراوية؛ مرض IgG4؛ سرطان البنكرياس؛ سرطان القناة الصفراوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد رؤوف محسن

مشرف

أستاذ في جراحة أورام الجهاز الهضمي

عضو

السيدة ليلى العمراني

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

عضو

السيد أمين بنقبو

أستاذ في جراحة أورام الجهاز الهضمي

السيدة كوثر الزناتي

أستاذة في علم التشريح الدقيق